

**Systemphysiologische Untersuchungen zur Bedeutung des frontalen und  
parietalen Kortex für visuelle Leistungen beim Menschen**

**HABILITATIONSSCHRIFT**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach  
Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Dr. med Stephan A. Brandt  
geboren am 12. April 1966 in Wuppertal

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. J.W. Dudenhausen

eingereicht am: 20. April 2001

Tag der letzten Prüfung: 4.12.2001

Gutachter: 1. Prof. Dr. A. C. Ludolph

2. Prof. Dr. M. Fahle

## **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- von mir weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift von mir ohne fremde Hilfe verfasst wurde, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

Berlin, 12.04.2001

Datum

Unterschrift

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1..	Bedeutung des Themas in den kognitiven Neurowissenschaften	1
1.2.	Bedeutung des Themas für die Medizin	3
<b>2.</b>	<b>Stand der Forschung und eigene Vorarbeiten</b>	<b>6</b>
2.1..	Sensomotorische Interaktion bei visueller Wahrnehmung	6
2.1.1.	Die “scanpath“ Theorie der visuellen Wahrnehmung	6
2.1.2.	Das Konzept der visuellen Arbeitsgedächtnisses	7
2.1.3.	Selektive visuelle Aufmerksamkeit	8
<b>2.2.</b>	<b>Struktur und funktion des visuellen systems</b>	<b>11</b>
2.2.1.	Historisches	11
2.2.2.	Von der Retina zum Kortex	12
2.2.3.	Kortikale Verarbeitung visueller Informationen	15
2.2.4.	Visuomotorische Interaktion und ein fronto-parietales Netzwerk	18
<b>2.3.</b>	<b>Methoden zur Untersuchung funktioneller Neuroanatomie</b>	<b>21</b>
2.3.1.	Transkranielle Kortexstimulation	21
2.3.2.	Funktionelle Kernspintomographie	24
<b>3.</b>	<b>Fragestellungen und Experimente</b>	<b>28</b>
<b>3.1.</b>	<b>Visuelle Vorstellung</b>	<b>28</b>
3.1.1.	Hintergrund und Fragestellungen	28
3.1.2.	Ergebnisse und Diskussion	29
<b>3.2.</b>	<b>Visuelles Arbeitsgedächtnis</b>	<b>31</b>
3.2.1.	Hintergrund und Fragestellungen	31
3.2.2.	Ergebnisse und Diskussion	33
<b>3.3.</b>	<b>Selektive visuelle Aufmerksamkeit</b>	<b>36</b>
3.3.1.	Hintergrund und Fragestellungen	36
3.3.2.	Ergebnisse und Diskussion	38
<b>3.4.</b>	<b>Zerebrale Konnektivität im visuellen System</b>	<b>43</b>
3.4.1.	Hintergrund und Fragestellungen	43
3.4.2.	Ergebnisse und Diskusssion	45

<b>4.</b>	<b>Originalarbeiten</b>	<b>49</b>
<b>4.1.</b>	<b>Visuelle Vorstellung</b>	<b>49</b>
<b>4.2.</b>	<b>Visuelles Arbeitsgedächtnis</b>	<b>50</b>
<b>4.3.</b>	<b>Selektive visuelle Aufmerksamkeit</b>	<b>51</b>
<b>4.4.</b>	<b>Cerebrale Konnektivität in visuellen System</b>	<b>52</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	<b>56</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>72</b>
	<b>Abkürzungen</b>	<b>72</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>73</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>74</b>



Thus three cells are found in the brain.

The anterior one towards the face integrates all sensory signals;  
the posterior one towards the neck is the seat of memory,  
and from the third one in between the two, all movements are generated.

*Aurelius Augustinus (354-430 AD), De genesi ad litteram, VII, 18.*

*(aus Grüsser und Landis 1991, S. 28)*

# **1. Einleitung**

## **1.1. Bedeutung des Themas in den kognitiven Neurowissenschaften**

Das Sehsystem, von der Retina über das Mittelhirn und die Area 17 des okzipitalen Kortex bis hin zu den weiterverarbeitenden temporalen und parietalen Arealen mit ihrer Anbindung an visuomotorische Areale im Frontallappen, ist das am besten untersuchte funktionelle System. Mehr als die Hälfte der Hirnrinde stehen bei Primaten ausschließlich oder vorwiegend der Verarbeitung visueller Informationen zur Verfügung (z.B. Ungerleider 1995). Das Gehirn bildet hier die visuelle Welt nicht einfach ab, sondern verarbeitet visuelle Informationen sehr früh nach kategorialen Gesichtspunkten (Bewegung, Form, Farbe etc.), die örtlich getrennt repräsentiert und analysiert werden (Livingstone & Hubel 1988; s. auch Kapitel 2.2.). Visuelle Wahrnehmung ist also ein konstruktiver Prozess, das Ergebnis einer spezifischen Analyse der elementaren Merkmale der visuellen Welt und nicht nur eine Abbildung der äußeren Welt. Prinzipien der visuellen Informationsverarbeitung, wie zum Beispiel die funktionelle und anatomische Modularität (Hubel & Wiesel 1977; Medizin-Nobelpreis 1981), sind auch auf andere Sinnessysteme (z.B. somatosensorisches oder auditives System) übertragbar.

Um die komplexen perzeptuellen Leistungen des visuellen Systems und die zum Teil bizarren agnostischen Störungen beim Menschen erklären zu können, ist es notwendig, Struktur und Funktion des visuellen Systems auf einer systemphysiologischen Ebene zu untersuchen. Die zentralen Themen der vorliegenden Arbeit sind die systemphysiologischen Vorgänge, die eine Integration visueller, attentionaler, mnestischer und motorischer Informationen ermöglichen. Die hier vorgelegten Originalarbeiten beschäftigen sich deshalb mit den strukturellen und funktionellen Grundlagen von höheren visuellen Funktionen, wie der selektiven visuellen Aufmerksamkeit, dem visuo-spatialen Arbeitsgedächtnis, der visuo-spatialen Vorstellung und der zerebralen Konnektivität im visuellen System. Gemeinsames Kennzeichen dieser visuellen Funktionen ist, dass sie eine Verknüpfung von Wahrnehmung und Aktion voraussetzen. Aktion bedeutet in diesem Fall z.B. Zuwendung durch Augen-, Kopf- oder Greifbewegungen. In Vorbereitung einer Aktion muss jedoch zunächst die aufmerksamkeitsgesteuerte Selektion der Zielreize stattfinden und das Ergebnis dieser Analyse in einem

Kurzzeitgedächtnis gespeichert werden, bevor die Aktion (zum richtigen Zeitpunkt) erfolgreich durchgeführt werden kann. Diese integrative Leistung des Gehirns ist die Voraussetzung für eine reflektierte, willkürlich gesteuerte Interaktion mit unserer Umwelt (z.B. Mesulam 1990).

Bevor die eigenen Arbeiten zu diesem Thema in Kapitel 3 vorgestellt werden, führt Kapitel 2 in den Stand der Forschung unter Berücksichtigung eigener Vorarbeiten ein. Zunächst werden die Grundlagen der Problemstellungen an Hand der relevanten kognitionspsychologischen Theorien und der Ergebnisse psychophysischer Messungen des Verhaltens erläutert (Kapitel 2.1.). Es wird gezeigt, dass die Methoden der Kognitionspsychologie bei der Untersuchung systemphysiologischer Zusammenhänge an Grenzen stoßen. Die Übertragung der Problemstellung in neurophysiologische und anatomische Rahmenbedingungen ermöglicht es, funktional charakterisierte Prozesse (z.B. selektive Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis) einer neurophysiologischen Beschreibungsebene zu zuführen. In den vorliegenden Arbeiten wird deshalb der Vorteil komplementärer methodischer Ansätze (Psychophysik, Augenbewegungsmessung, Kortexstimulation und funktionelle Bildgebung; s. Kapitel 2.3.) genutzt, um von einer systemphysiologischen und neuroanatomischen Betrachtungsebene aus visuelle Funktionen des parietalen und frontalen Kortex zu untersuchen. Das bedeutet z.B. Aktivitätsänderungen des Gehirns während des Ablaufs dieser Funktionen mit funktionell bildgebenden Methoden zu messen. Dieser Ansatz ist kennzeichnend für die „kognitiven Neurowissenschaften“ (Gazzaniga 1995) und stellt die Grundlage für die Fragestellungen der vorliegenden eigenen Originalarbeiten dar. Ausgangspunkt für die systemphysiologische Hypothesenbildung sind außerdem die bereits gesicherten Erkenntnisse über Struktur und Funktion des Systems. Diese Erkenntnisse stammen zum Großteil aus tierexperimentellen Untersuchungen an nicht-menschlichen Primaten und werden in Kapitel 2.2. zusammengefasst.

Warum sind zusätzlich zu den exakten tierexperimentellen Studien auch Untersuchungen am Menschen notwendig? Grundlage für die Übertragung neuroanatomischer und neurophysiologischer Befunde vom Affen auf den Menschen ist die begründete Annahme, dass entscheidende Entwicklungsschritte des Sehsystems in einer gemeinsamen phylogenetischen Phase vor der Abspaltung des *Homo habilis* erfolgt sind (Tobias 1985). Obwohl sich für die elementaren visuellen

Funktionen homologe Funktionsprinzipien bei Mensch und Affe bestätigen lassen, kann man davon ausgehen, dass es bei höheren visuellen Funktionen größere Unterschiede gibt. Diese Unterschiede werden in Kunst, Architektur, Schriftsprache, Symbolik, Mimik und Gestik des Menschen offensichtlich und reflektieren letztlich die Leistungen eines fortentwickelten visuellen Systems mit präziseren abstrakten Fähigkeiten für Geometrie, Raum, spatiale Planung und visuomotorische Interaktion (siehe auch Grüsser & Landis 1991, S.16). Die neuroanatomischen Unterschiede zwischen Menschen und nicht-menschlichen Primaten sind im frontalen und parietalen Kortex besonders deutlich. Die Untersuchung des visuellen Systems am Menschen ist deshalb unverzichtbar, um die artspezifischen physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge verstehen zu können.

## **1.2. Bedeutung des Themas für die Medizin**

### Störungen selektiver visueller Aufmerksamkeit

Da mehr als die Hälfte der Kortexoberfläche in über 30 Arealen für die visuelle Informationsverarbeitung zur Verfügung steht (Ungerleider 1995), führen umschriebene Hirnläsionen durch zerebrale Ischämien, Blutung, Trauma oder Tumor häufig zu Störungen visueller Funktionen. Die bekannteste Sehstörung ist die Hemianopsie, meist verursacht durch Läsion genikulosträrer Bahnen oder früher retinotoper, visueller Areale. Dabei sind 67% der homonymen Gesichtsfeldausfälle durch ischämische Hirninfarkte bedingt (Kölmel 1988). Mit großem Abstand folgen Hirntumore (15%), Blutungen (8%), Operationen (2,5%) Schädel-Hirn-Verletzungen (1,8%) und andere Ursachen (4,7%) (Kölmel 1988).

Beim **Neglekt**, einem Syndrom mit halbseitigen, kontralateralen Vernachlässigungsphänomenen von sensorischen Reizen und/oder motorischen Funktionen, dominieren Infarkte im Mediastromgebiet (Heilmann et al. 1993). Ein visueller Neglekt der kontralateralen Raumhälfte ist bei Patienten mit rechtshemiphärischer Schädigung häufiger und schwerer als bei linkshemisphärischer Läsion (Heilmann et al. 1997). Visuelle Explorationsstörungen sind dabei das häufigste und im Alltag besonders behindernde Symptom, das sowohl beim visuellen Neglekt (bis zu 53% der Patienten, de Renzi et al. 1982) als auch bei homonymen Hemianopsien (bis 76 %, Kerkhoff 1990) vorkommt (Übersicht in von Cramon et al. 1993). Patienten mit leichten Neglektsyndromen (oder Patienten mit einer fokalen Läsion im parietalen



Kortex) haben häufig nur dann Schwierigkeiten, die vom Neglekt betroffene Raumhälfte nach einem Zielobjekt abzusuchen, wenn auf der gesunden Seite konkurrierende Reize auftauchen. Dies deutet auf eine spezifische Störung der räumlichen Aufmerksamkeitsverschiebung hin (Rafal & Robertson 1995).

Störungen der räumlichen Aufmerksamkeit kommen aber auch bei neurologischen Erkrankungen ohne umschriebene Substanzdefekte vor; hier z.B. bei Dyslexie (Shallice & Warrington 1977, Valdois et al. 1995), Schizophrenie (Andreasen 1994), Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (Parasuraman & Greenwood 1998). Bei der **Dyslexie** wird die verminderte Leseleistung von einigen Autoren als Folge einer gestörten Entwicklung jener kortikalen Areale interpretiert, die die visuell-räumliche Selektion kontrollieren (z.B. Vidyasagar 1999). Tatsächlich haben dyslektische Patienten auch Schwierigkeiten bei der visuellen Suche (Ruddock 1991, Vidyasagar & Pammer 1999). Im Frühstadium des **Morbus Alzheimer** ist (neben dem episodischen Gedächtnis) besonders die selektive Aufmerksamkeit beeinträchtigt (Parasuraman & Greenwood 1998, Perry & Hodges 1999). Es fällt auf, dass die Patienten Schwierigkeiten mit der visuellen Exploration der Umwelt und der Selektion visueller Objekte haben. Dabei fällt es ihnen schwer, Aufmerksamkeit von einem selektierten visuellen Objekt „abzukoppeln“ und dem nächsten zu zuwenden. Die Patienten profitieren, anders als gesunde Erwachsene, bei einer schwierigen visuellen Suchaufgabe kaum von zuvor dargebotenen räumlichen Hinweisreizen. Die Pathomechanismen der Aufmerksamkeitsdefizite beim Morbus Alzheimer sind weitgehend unverstanden. Es fällt auf, dass es beim Morbus Alzheimer sehr früh zu einem Neuronenverlust in den für die visuell-räumliche Selektion zuständigen Arealen des Präfrontalen Kortex (PFC) und des Posterior Parietalen Kortex (PPC) kommt (Parasuraman & Martin 1994, Boller & Duyckaerts 1997). Außerdem ist die gestörte cholinerge Innervation kortikaler Aktivität aus dem basalen Vorderhirn ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus, der die Modulation der Aktivität im PPC und Frontalen Augenfeld (FEF) oder die Antwortsynchronisation in den frühen visuellen Arealen stört.

Für das Verständnis dieser Störungen ist es notwendig, die neuronalen Mechanismen zu identifizieren, die diesen Prozessen beim Gesunden zugrundeliegen. Erst die präzise Beschreibung der Beiträge jedes einzelnen der beteiligten Areale, sowie der Interaktion dieser Areale bei der visuellen Selektion

erlaubt es, ein pathophysiologisches Modell räumlicher Aufmerksamkeitsstörungen zu erstellen. In der vorliegenden Arbeit wird im Kapitel 3.2. ein Beitrag zu diesen Problemen geleistet.

### Störungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses

Störungen des visuellen Arbeitsgedächtnisses sind ebenfalls ein relevantes Symptom häufiger neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Die Fähigkeit, relevante Wahrnehmungsinhalte kurzzeitig in einem Arbeitsgedächtnis zu speichern und zu bearbeiten ist eine wesentliche Voraussetzung für alle Formen willkürlichen Handelns und Denkens (Fuster 1995). Zum einen führen **umschriebene vaskuläre, traumatische oder neoplastische Läsionen**, die den frontalen Kortex und die mit ihm verbundenen subkortikalen Areale betreffen, regelmäßig zu Störungen des Arbeitsgedächtnisses. Zum anderen zeigen Patienten mit **Morbus Parkinson** schon in frühen Krankheitsstadien Defizite in Tests, die kurzzeitiges Behalten und Bearbeiten visuell-räumlicher Informationen erfordern (Owen et al. 1997, Hodgson et al. 1999). Ähnliche Befunde wurden für Patienten mit **Morbus Huntington** erhoben (Lawrence et al. 2000). Funktionen des Arbeitsgedächtnisses sind ebenfalls früh beim **Morbus Alzheimer** betroffen (Baddeley et al. 1991). Auch an **Schizophrenie** Erkrankte und ein Teil ihrer Angehörigen zeigen Defizite in Arbeitsgedächtnisaufgaben (Park und Holzman 1992, Park et al. 1995, Goldman-Rakic 1999). Innerhalb der kognitiven Syndrome dieser Erkrankungen sind Störungen des Arbeitsgedächtnisses kein Epiphänomen, sondern zentrale und behindernde Defizite (Fuster 1995, Goldman-Rakic 1996, Baddeley 1996). Umgekehrt haben Studien einen Zusammenhang zwischen individueller Arbeitsgedächtniskapazität und einem erfolgreichen Problemlöseverhalten, sowie allgemeinen Intelligenzmaßen belegt (Baddeley 1996, Wickelgren 1997).

Allein mit tierexperimenteller Forschung auf neuronaler Ebene wird sich uns die Funktionsweise des visuellen Systems nicht erschließen. Der Autor ist davon überzeugt, dass die Untersuchung der systemphysiologischen Zusammenhänge, der funktionellen Neuroanatomie und Phänomenologie höherer visueller Funktionen beim Menschen notwendig ist, um z.B. die komplexe Wechselwirkung mehrerer Kortexareale zu verstehen. Dies ist wiederum die Grundlage für das Verständnis gestörter visueller Wahrnehmung und deren Behandlung.

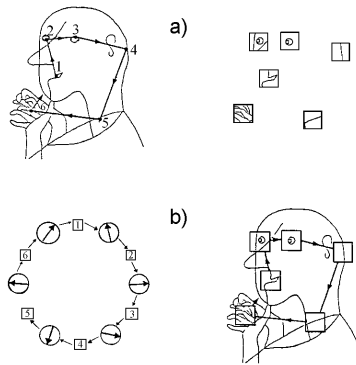
## **2. Stand der Forschung und eigene Vorarbeiten**

### **2.1. Sensomotorische Interaktion bei visueller Wahrnehmung**

Im folgenden wird ein Überblick über ausgewählte kognitionswissenschaftliche Theorien gegeben, die sich mit der Integration perzeptueller, attentionaler, mnestischer und motorischer Informationen im visuellen System beschäftigen.

#### **2.1.1. Die „scanpath“ Theorie der visuellen Wahrnehmung**

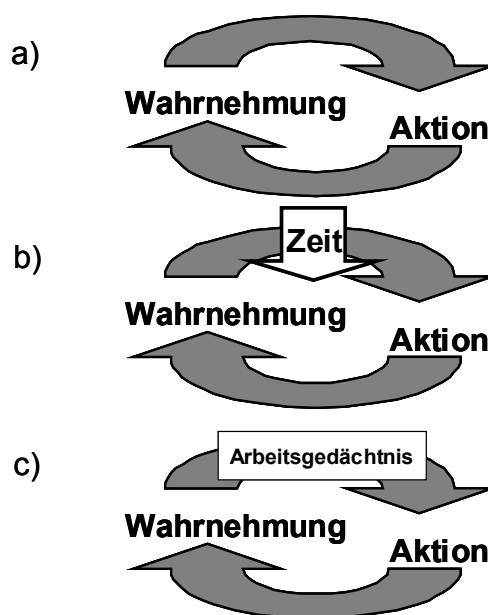
Grundlage für die „scanpath“ Theorie ist die Beobachtung, dass wir unsere Umwelt mit Augenbewegungen systematisch explorieren (Yarbus, 1967). Neisser (1967) unterstrich die Notwendigkeit von explorativen Augenbewegungen für die Objekterkennung indem er festhielt, dass *"der größte Teil der Objektwahrnehmung sich von aufeinanderfolgenden Durchmusterungsbewegungen ableitet, wobei die Folge von Netzhautbildern in einen einzigen Formeindruck übersetzt wird"* (Neisser, 1967). Er postulierte für die Integration der Teilbilder ein "visuelles Gedächtnis", dessen Funktion die Wahrnehmung des Objektes als Ganzes garantiert. Wahrnehmung eines Objektes hieße demnach die Konstruktion des Objektes aufgrund von zahlreichen Teilbildern (Abb.1a). Daraus entwickelten Noton und Stark (1971) die Hypothese, dass bei der visuellen Exploration eine interne Repräsentation geschaffen wird, und dass Wiedererkennen ein Ergebnis des Vergleichs von interner Repräsentation mit dem wahrgenommenen Muster ist. Solch ein Muster sei als sensomotorische Repräsentation („scanpath“) gespeichert, bestehend aus den durch das foveale Sehen hochaufgelösten Teilbildern („sensorischer Pfad“) und den Augenbewegungen, die als „motorischer Pfad“ die Teilbilder miteinander verbinden (Abb. 1b). Augenbewegungen beim Wiedererkennen dienen demnach nicht nur der Verschiebung des Bildes über die Retina, sondern sind ein integraler Bestandteil des Wiedererkennens und Lernens. Wiedererkennen eines Musters hieße demnach, die „sensomotorische Repräsentation“ eines gespeicherten Musters durch eine bestimmte Abfolge von Fixationen und Sakkaden zu bestätigen (siehe auch Brandt & Stark 1997).



**Abb. 1:** Scanpath-Theorie

### 2.1.2. Das Konzept des visuellen Arbeitsgedächtnisses

Das Konzept des visuellen Arbeitsgedächtnisses von Baddley und Hitch (Baddley und Hitch 1974, Baddley 1996) basiert auf ähnlichen Überlegungen, denn auch hier wird die enge Verknüpfung von visueller Wahrnehmung, Gedächtnis und Motorik betont: „*Working memory provides a crucial interface between perception, attention, memory and action*“ (Baddeley 1996). Das Konzept des Arbeitsgedächtnisses wird der Tatsache gerecht, dass jede Form von Verhalten auf einer Interaktion zwischen Wahrnehmung und Aktion beruht. Wahrnehmung der Umwelt führt zu modifizierenden (Re)Aktionen auf die Umwelt. Diese Aktionen generieren wiederum neue Wahrnehmungsinhalte, auf die mit neuen Aktionen Bezug genommen wird (Weizsäcker 1948/1996). Die resultierende reziproke Interaktion zwischen Wahrnehmung und Aktion lässt sich in einem „Wahrnehmungs-Aktions-Zyklus“ beschreiben (Abb. 2).



**Abb. 2:** Der Wahrnehmung-Aktions-Zyklus nach Fuster (1989)

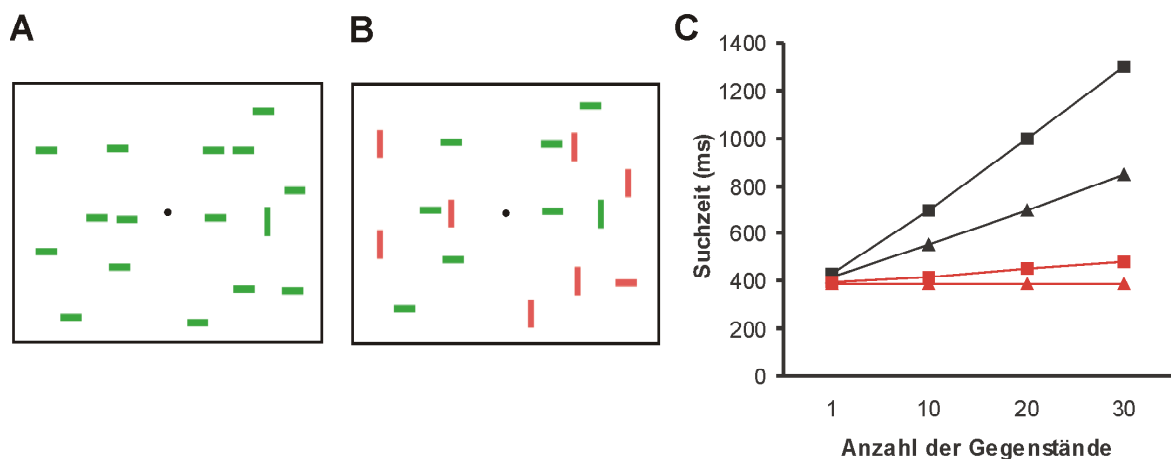
Während einfaches, reflexhaftes Verhalten auf einer direkten Rückkopplung zwischen Wahrnehmung und Aktion beruht und somit dem willkürlichen Zugriff weitgehend entzogen ist (Abb.2a), sind Wahrnehmung und Aktion bei komplexem, willkürlichem Verhalten immer durch eine kurze, „zeitliche Lücke“ voneinander getrennt (Abb.2b). Willkürliches und an die Umwelt angepasstes Verhalten ist also stets darauf angewiesen, dass die für das aktuelle Handeln relevanten Wahrnehmungsinhalte zumindest kurzzeitig als interne Repräsentationen in einem „Arbeitsspeicher“ gehalten und bearbeitet werden können (Abb.2c), bis die auf sie bezogene Aktion stattfindet. Der Wahrnehmungs-Aktions-Zyklus betont also wie die „scanpath“ Theorie die Interaktion von sensorischer Verarbeitung und motorischer Kontrolle und stellt somit eine Weiterentwicklung früherer Konzepte zur sensomotorischen Interaktion dar.

Arbeitsgedächtnis ist dabei definiert als ein Kurzzeit-Speichersystem, das aktuelles Verhalten determiniert und eine Verbindung zwischen zeitlich getrennten, aber inhaltlich aufeinander bezogenen Wahrnehmungen und Aktionen herstellt (Fuster 1995, Baddeley 1996, Goldman-Rakic 1996). Ohne ein solches Speichersystem kommt es zur „zeitlichen Desintegration“ von Verhalten und Denken, d.h. an die Umwelt angepasstes und zielgerichtetes willkürliches Verhalten wird gestört. So lassen sich, neben (Kurzzeit-) Gedächtnisdefiziten im engeren Sinne, zumindest mittelbar zahlreiche Symptome des „Frontalhirnsyndroms“ wie Distraktibilität, Perseveration, gestörte Handlungsplanung und Interferenzanfälligkeit auf die gestörte Fähigkeit, adäquate interne Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis zu halten, beziehen (Fuster 1995, Goldman-Rakic 1996).

### **2.1.3. Selektive visuelle Aufmerksamkeit**

Die zuvor beschriebenen Modelle zur Interaktion mit unserer visuellen Umwelt betonen visuelle Wahrnehmung, Gedächtnis und Motorik (z.B. in Form von Augenbewegungen). Die vierte Komponente, die auch innerhalb des *Wahrnehmungs-Aktions-Zyklus* (Fuster 1989) berücksichtigt werden muss, ist die visuelle Selektion von Reizen. Bei der Exploration unserer Umwelt wählen wir Zielreize auf Grund ihrer aktuellen Relevanz aus einer Vielzahl irrelevanter Hintergrundreize aus. Es gibt zwei Strategien, um die Verarbeitung wichtiger Reize

zu unterstützen. Entweder mit Hilfe von Augenbewegungen, die die Stelle des schärfsten Sehens, die Fovea, auf Zielreize lenken (siehe 2.1.1. und 2.1.2.), oder allein durch selektive Zuwendung durch den Aufmerksamkeitsfokus. Diese attentionale Zuwendung kann gleitend sein, z.B. beim Folgen bewegter Zielreize („attentive tracking“), oder in diskreten Schritten erfolgen (Absuchen einer visuellen Szene). Attentives Folgen ist im täglichen Leben dann notwendig, wenn man mehreren sich gleichzeitig bewegenden Zielreizen folgen muss. Bei Mannschaftssportarten muss man z.B. sowohl den Ball als auch die Mitspieler und Gegner „im Auge behalten“, ohne jedoch allen gleichzeitig mit Augenbewegungen folgen zu können. Visuelle Suche ist dann notwendig, wenn man in einer Gruppe von Menschen möglichst rasch die eine gesuchte Person finden möchte. Diese Art der visuellen Selektion lässt sich für die experimentelle Beobachtung mit Hilfe von visuellen Suchaufgaben operationalisieren.



**Abb. 3:** Visuelle Suche ohne Merkmalsverknüpfung (A) als „pop-out“ und mit Merkmalsverknüpfung (B) als Konjunktionssuche. Die Suchzeit (C) hängt bei B von der Anzahl der Distraktoren ab, während eine einfache „pop out“ Suche (A) davon weitgehend unabhängig ist (Treisman 1988).

Abbildung 3 zeigt zwei Varianten einer visuellen Suchaufgabe. In der „pop out“ Suche (A) erfolgt die Selektion des Zielreizes (vertikaler grüner Balken) einfach und rasch. Der Zielreiz scheint aus den Hintergrundreizen herauszustechen („pop out“) (Treisman und Gelade 1980). Die Suchzeit ist dabei unabhängig von der Anzahl der Distraktoren. Bei der Konjunktionssuche (B) müssen zur Selektion des Zielreizes (horizontal und rot) zwei Merkmale (Farbe und Orientierung) miteinander verknüpft werden. Die Suchzeit nimmt hier mit der Anzahl der Distraktoren zu. Abbildung 3C zeigt die Beziehung zwischen Suchzeit und Anzahl der Distraktoren bei den beiden Typen von Suchaufgaben aus Abbildungen 3A (rote Linien) und B (schwarze Linien)

(Treisman, 1988). Die größere Steigung der schwarzen Kurven zeigt, dass das Auffinden des Zieles in der Verknüpfungsbedingung schwieriger ist als in der Bedingung, in der die Orientierung allein das Ziel definiert. Die Steigung der Kurve ist also ein Maß für die Effizienz, mit der das visuelle System die Selektion des relevanten Zielobjektes aus der Vielzahl der irrelevanten Objekte bewältigt. Je größer die Steigung, desto stärker wird folglich die Selektion des Zieles durch die Anwesenheit der Distraktoren behindert (Wolfe 1998).

Wie bewältigt das Gehirn diese scheinbar einfache Aufgabe? Mindestens zwei Typen von Modellen stehen sich in diesem Zusammenhang aus Sicht der Kognitionspsychologie gegenüber. Einige Autoren erklären den Anstieg der Suchzeit bei der Konjunktionssuche mit der notwendigen seriellen Selektion von Objektlokalisationen durch einen „Aufmerksamkeitsscheinwerfer“ (Treisman 1993, Posner & Dehaene 1994, Wolf 1994). Andere Autoren (Duncan & Humphreys 1989, Desimone & Duncan 1995) gehen von einer parallel organisierten Verknüpfung von Merkmalen aus, die keiner besonderen Aufmerksamkeitsleistung bedürfen. Beide Modelle sind im Effekt des Verhaltens gleich, d.h. es scheint nicht möglich zu sein, allein durch Verhaltensexperimente zwischen den rein parallelen Modellen und den parallel-seriellen Hybrid-Modellen zu unterscheiden (Wolfe 1998, Chelazzi 1999). An dieser Stelle setzen die Fragestellungen an, die in Kapitel 3.3. mit der funktionellen Bildgebung weiterverfolgt werden können.

## **2.2. Struktur und Funktion des visuellen Systems**

Als Grundlage für das Verständnis der kortikalen Verarbeitung visuospatialer Informationen werden in den beiden folgenden Abschnitten die wesentlichen Aspekte des Aufbaus des visuellen Systems geschildert. Eine genauere Analyse der funktionell-neuroanatomischen Grundlagen findet sich auch in einer eigenen Arbeit (Stoerig & Brandt 1993) zu diesem Thema.

### **2.2.1. Historisches**

Funktionelle Neuroanatomie hat eine historische Dimension, die in dieser Arbeit nicht ausreichend gewürdigt werden kann. Im folgenden Abschnitt werden einzelne historische Beiträge Berliner Forscher zur modernen funktionellen Neuroanatomie des visuellen Systems genannt.

*Hermann Munk* (1839-1912), Professor für Veterinärphysiologie, konnte erstmals zeigen, dass die Entfernung des rostralen Teils des Okzipitallappens bei Hunden und Affen, zu „Rindenblindheit“ führt. Entfernung umschriebener Teile der okzipitalen grauen Substanz führte zu „fleckförmiger kortikaler Blindheit“ (Munk, 1878, 1880, Fig. 2.25). Später verwendete Munk (1881) die von *Fritsch und Hitzig* (1870) in Berlin erstmals durchgeführte direkte elektrische Reizung des Kortex, um an Tieren durch Reizung des Okzipitallappens Augenbewegungen auszulösen. Der Mediziner und Physiker und spätere Gründer und Leiter des Physikalischen Instituts am Reichstagsufer in Berlin *Hermann von Helmholtz* (1821-1894), beeinflusste die Neuroophthalmologie z.B. durch die Erfindung des Augenspiegels, der bahnbrechenden Dreifarbentheorie zur Farbwahrnehmung sowie der Entdeckung von drei Arten von Zäpfchen in der Netzhaut (1860). *Cecile und Oskar Vogt* legten gemeinsam mit *Korbinian Brodmann* während der erste Hälfte des letzten Jahrhunderts die Grundlage für die klassischen zytoarchitektonischen Karten der Hirnrinde (Brodmann 1909). Zur Bedeutung weiterer Berliner Ärzte und Wissenschaftler für die „Hirnlokalisationsforschung“ (z.B. Carl Wernicke, Kurt Goldstein, Hugo Liepmann, Fedor Krause), wird auf folgende Übersichten verwiesen (Holdorff & Winau 2000, Brandt 1998).

Wichtige Impulse für die funktionelle Neuroanatomie höherer visueller Funktionen gingen auch von dem in Frankfurt a.M. tätigen *Kleist* durch Beobachtungen an Hirnschussverletzten des ersten Weltkrieges aus. Er erkannte, dass es neben



Gesichtsfelddefekten durch Läsionen der primären Sehrinde auch zu selektiven „Störungen der Objektwahrnehmung“ und „Störungen der Raumwahrnehmung“ kommen kann (Kleist 1934). Daraus leitete er ab, dass raumbezogene visuelle Informationen im okzipito-parietalen Kortex und objektbezogene Informationen im okzipito-temporalen Kortex verarbeitet werden. Außerdem lokalisierte Kleist visuomotorische Funktionen (Augenbewegungen, Greifbewegungen) in umschriebene Regionen des parietalen und frontalen Kortex.

### **2.2.2. Von der Retina zum Kortex**

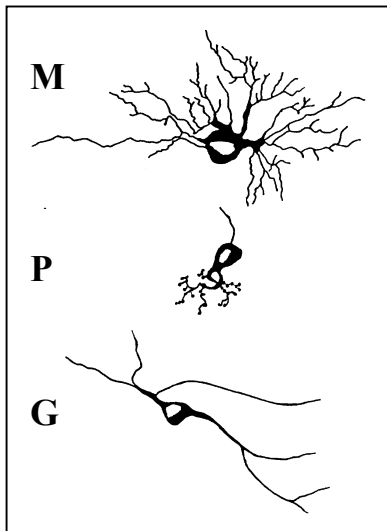
Der Aufbau des visuellen System ist durch drei wesentliche Bauprinzipien gekennzeichnet: Funktionelle Spezialisierung, parallele Verarbeitung und retinotopische Organisation. Funktionelle Spezialisierung und retinotopische Organisation beginnen nicht erst im Kortex, sondern sind bereits in den retinalen Ganglienzellen und deren Projektion auf das Corpus geniculatum laterale angelegt. Die Hauptganglienzellklassen sind die magnozellulären M-Zellen, die parvozellulären P-Zellen (Leventhal et al. 1981, Perry et al. 1984, Shapley 1990) und eine heterogene Gruppe sogenannter Gamma-Zellen (De Monasterio 1978, Schiller et al. 1977).

Die **M-Zellen** machen etwa 10% der Ganglienzellen aus und sind durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

- große rezeptive Felder
- d.h. geringe räumliche Auflösung
- gute zeitliche Auflösung (30-40 m/s)
- hohe Kontrastempfindlichkeit
- Farbenblindheit

Die Eigenschaften der **P-Zellen** (80% der Ganglienzellen) verhalten sich in etwa komplementär zu denen der M-Zellen:

- kleine rezeptive Felder
- d.h. hohe räumliche Auflösung
- geringe zeitliche Auflösung (Leitgeschwindigkeit 15-23 m/s)
- geringe Kontrastempfindlichkeit
- Farbkompetenz



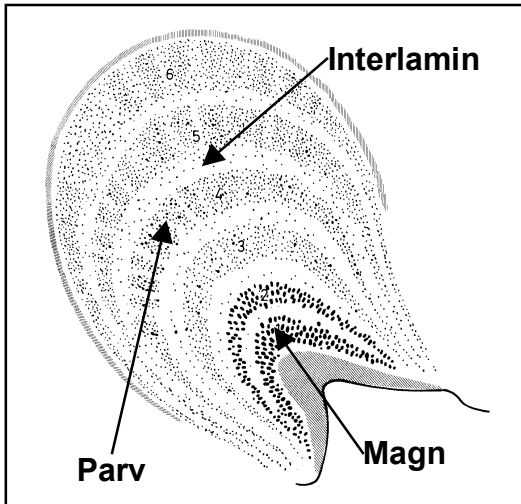
**Abb. 4:** Retinale Ganglienzellen

**Die Gamma-Zellen** bevorzugen zwar bewegte Reize, haben aber eine langsamere Leitgeschwindigkeit (2-18 m/s) und zeichnen sich durch unterschiedlich große rezeptive Felder und heterogene Antworteigenschaften aus (De Monasterio 1978, Schiller et al. 1990). Die unterschiedlichen Antworteigenschaften der retinalen Ganglienzellklassen verdeutlichen, dass schon auf Höhe der Retina eine funktionelle Spezialisierung für Farbe, Bewegung und Form angelegt ist.

Von der Retina werden Sehinformationen in drei Pfaden weitergeleitet. Der kleinste Teil projiziert zum N. suprachiasmaticus und dient der Regulation von Schlaf-Wachrhythmen, etwa 10% ziehen zum Colliculus superior (Perry et al. 1984) im Mittelhirn und realisieren Funktionen wie Akkommodation, Pupillensteuerung und Augenbewegungen. Diese Bahnen werden auch extrastriäre Bahnen genannt und gehören zum magnozellulären System.

Der weitaus größte Teil aber endet im **Corpus geniculatum laterale** (CGL) (Fitzpatrick et al. 1983, Weber et al. 1983) und zieht nach Umschaltung in die visuelle Sehrinde. Die Hauptaufgaben des CGL sind Reorganisation der Afferenzen und Kontrastverschärfung durch inhibitorische Interneurone, die etwa 30% der Zellen im CGL ausmachen. Lateral inhibitorische Mechanismen zwischen Zellen verschiedener Augen aber überlappender rezeptiver Felder sind auch eine Grundlage für Raumwahrnehmung (Wiesel und Hubel, 1966). Die einlaufenden Afferenzen werden nach Herkunft des dritten Neurons aus Ganglienzellen eines jeden Auges nach folgendem Innervierungsschema K-I-K-I-I-K (K = kontralaterales Auge, I = ipsilaterales Auge) von dorsal nach ventral neugeordnet (siehe Abb. 5). Die im N.

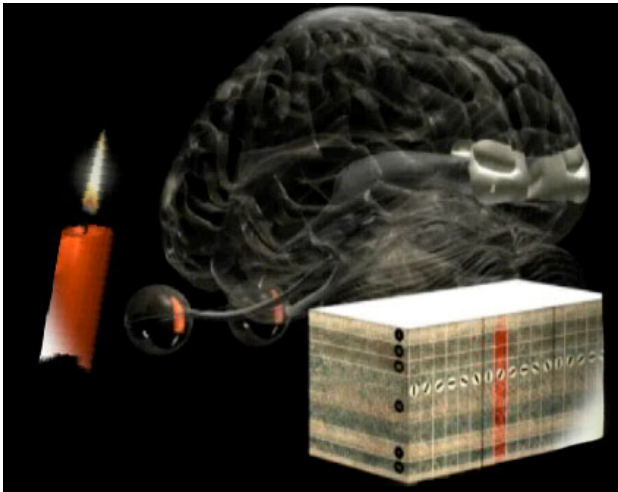
opticus weitgehend verloren gegangene Retinotopie erfährt hier eine nicht-lineare Neuordnung, in der die relevantere foveale Information überrepräsentiert ist. Die vormals erwähnten Zelltypen konvergieren hier in separaten, makroskopisch unterscheidbaren Regionen.



**Abb. 5:** *Corpus geniculatum laterale*

Die vierte Synapse projiziert dann zum primären visuellen Kortex in Brodmann Area 17 oder **V1**. Hier in der Großhirnrinde beginnt die eigentliche Bildverarbeitung, die auf dem Prinzip der Eigenschaftsextraktion beruht. Dieses Prinzip besagt, dass sich eine Gruppe von Nervenzellen auf einen ganz bestimmten Aspekt eines visuellen Reizes spezialisiert und nur dann aktiv wird, wenn dieser Aspekt in ihrem rezeptiven Feld auftaucht. Um dieses wichtige Grundprinzip zu verstehen, betrachten wir einen kleinen Teil von V1 etwas genauer. Dieses Stück zeigt eine funktionelle Einheit des Kortex, ein sogenanntes Kortexmodul. Ein Modul verarbeitet die Informationen aus einem definierten Teil des Gesichtsfeldes, und dabei bearbeitet das benachbarte Modul die Sehinformationen aus dem benachbarten Bildpunkt im Gesichtsfeld. Das Kortexmodul hat einen charakteristischen Aufbau in sechs Schichten, die parallel zur Oberfläche organisiert sind (siehe Abb. 6). Schicht vier ist am dicksten, hier laufen die meisten Informationen aus der Retina ein (Blasdel & Lund 1983). Außerdem findet man eine Einteilung in funktionelle Module, die sog. kortikalen Kolumnen. Nehmen wir als Beispiel die visuelle Reizeigenschaft *Orientierung*. Zellen einer solchen Kolumne werden vorwiegend dann aktiv, wenn auf dem entsprechenden Teil der Netzhaut eine Kontrastkante mit einer ganz bestimmten Orientierung zu liegen kommt. Jede der Säulen ist auf eine definierte Orientierung spezialisiert. Diese Art von Spezialisierung findet man bei Kontrast-, Farb-, Bewegungsrichtungs- und

Kontureigenschaften. Den Prozess der Merkmalsidentifikation bezeichnet man auch als Eigenschaftsextraktion. Die Entdeckung dieses Prinzips durch Hubel und Wiesel (1977) wurde 1981 mit dem Nobelpreis für Medizin honoriert.



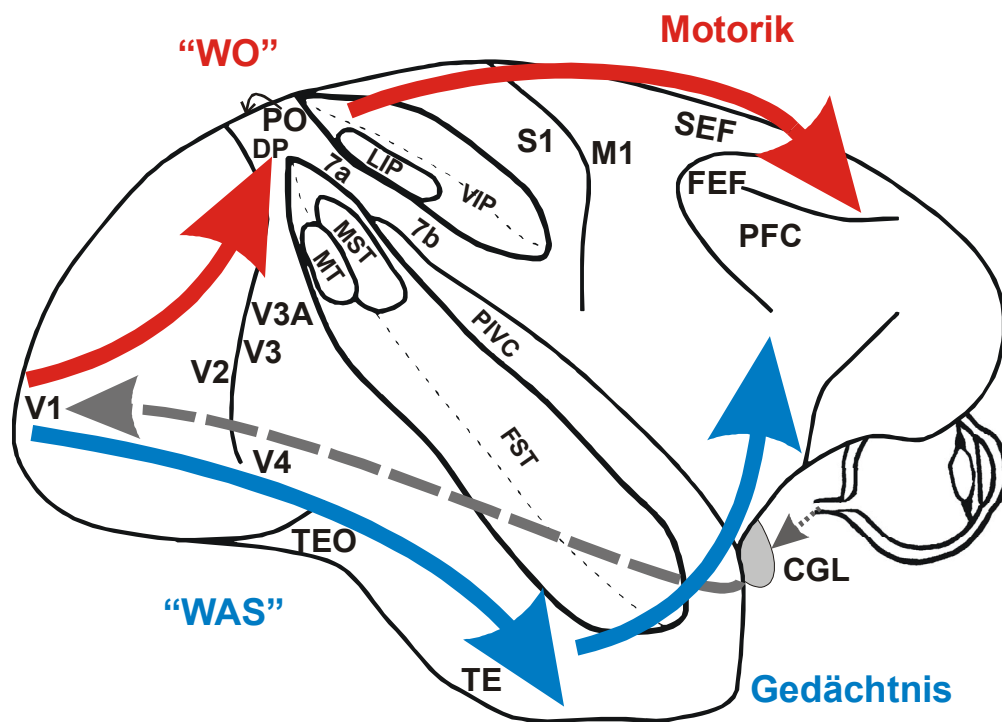
**Abb. 6:** Primärer visueller Kortex (V1). Das Prinzip der Eigenschaftsextraktion am Beispiel der Orientierungskolumnen.

### 2.2.3. Kortikale Verarbeitung visueller Informationen

Während in V1 eine erste Analyse der visuellen Welt stattfindet, erfolgt die weitere Verarbeitung auf zwei Pfaden (Abb. 7). **Der temporale Pfad** oder „ventral stream“ verläuft über V2 und V4 in den inferotemporalen Kortex. Entlang dieses Pfades findet die Objekterkennung statt, in der immer komplexere Eigenschaften eines Objektes repräsentiert sind. So sind z.B. die Zellen in V2 auf die Konturerfassung unbewegter Objekte spezialisiert. Hier sind Neurone zum Farb-, Bewegungs- und Formsehen in anatomisch unterscheidbaren Subzonen angeordnet (Tootell und Hamilton 1989). Ein wesentlicher Unterschied zu V1 ist die größere Reizantwortspezifität der Zellen. Sie reagieren auf komplexe Reizmuster und nicht nur auf Linien einer bestimmten Orientierung. Außerdem nimmt von Areal zu Areal die rezeptive Feldgröße zu (DeYoe & Van Essen 1985). Die Zellen in V4 reagieren vor allem auf die Oberflächenfarben und den Farbkontrast eines Objektes (Zeki 1980a). Neuronen in den Arealen des inferioren temporalen Kortex (Areale TEO und TE) reagieren selektiv auf komplexe, figurale Objektmerkmale (Tanaka, 1997). Bildgebende Untersuchungen beim Menschen zeigen, dass Regionen im Gyrus fusiformis (FFA, fusiform face area) bevorzugt auf Gesichter (z.B. Kanwisher et al. 1997) und im Gyrus parahippocampalis (PPA, parahippocampal place area) bevorzugt auf spezielle Objektkategorien (Epstein et al. 1999) reagieren.

**Der parietale Pfad** oder „dorsal stream“ verläuft über V3, V3A, V5 (MT) und MST in

den Posterior Parietalen Kortex (PPC). Er dient der Analyse von Bewegungen von Objekten und ihrer Lage im Raum. So sind die Zellen in Area MT auf spezifische Bewegungsmerkmale und Bewegungsrichtungen spezialisiert (Zeki 1980b, Maunsell & Newsome 1987). Area MST ist ebenfalls mit Bewegungswahrnehmung befasst, scheint aber auf komplexere Bewegungen wie z.B. Rotation, Expansion, Kontraktion zu reagieren (Sakata et al. 1986, Saito et al. 1986, Ungerleider und Desimone 1986b). Außerdem beinhaltet MST schon Neuronenpopulationen, die efferente okulomotorische Signale generieren, wie sie für die Programmierung von langsamen Augenfolgebewegungen notwendig sind (Newsome et al. 1988, Thier und Erickson 1992). Sehr viel komplexer sind die Funktionen der Zellen im PPC; sie scheinen sich auf eine Analyse des Raumes und der Lagebeziehung von Objekten im Raum zu beziehen und verarbeiten außerdem auch Informationen aus anderen Sinnessystemen. Die Struktur und Funktionen posterior parietaler Areale und deren Anbindung an visuomotorische präfrontale Areale sind ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit und werden im nächsten Kapitel und in den eigenen Originalarbeiten ausführlicher besprochen.



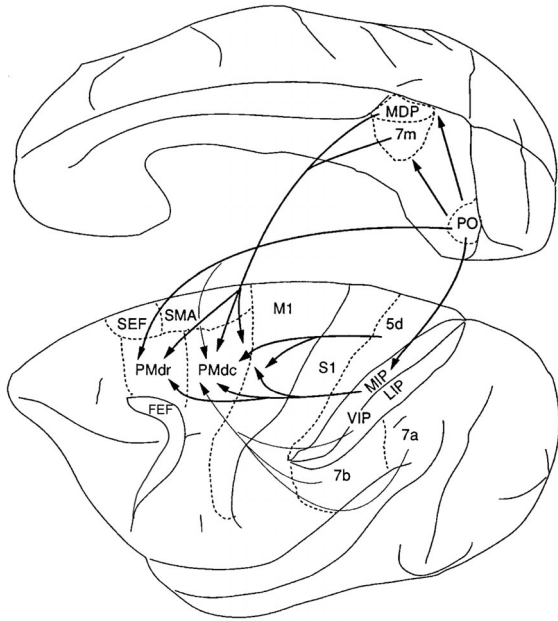
**Abb. 7:** Synoptische Zusammenstellung der wichtigsten Stationen der retino-genikulo-striären Signaltransduktion und der parallelen Verarbeitung visueller Submodalitäten in einem ventralen Pfad („Was-System“) und einem dorsalen Pfad („Wo-System“), die beide zum prämotorischen und präfrontalen Kortex projizieren (Mishkin et al. 1983; Andersen et al. 1997, Wise et al. 1997, und in Anlehnung an Stoerig und Brandt, 1993). Abkürzungen: siehe Verzeichnis am Ende der Arbeit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Areale entlang des temporalen Pfades mit der Objekterkennung beschäftigen und solche des parietalen Pfades mit der Bewegungs- und Raumwahrnehmung. Für diese Dichotomie wurden die Begriffe „Was-“ und „Wo-System“ oder „dorsal & ventral stream“ geprägt (Mishkin et al. 1983, Goodale & Milner 1992, Ungerleider & Haxby 1994). Beide Pfade projizieren dann in den Präfrontalen Kortex (PFC), wobei räumliche Informationen in die dorsolateralen Anteile (BA 46) und objektspezifische Informationen in die ventrolateralen Anteile des PFC gelangen (Goldman-Rakic 1984, Ungerleider et al. 1998). Das Frontale Augenfeld (FEF, BA 45 und 8), empfängt dagegen Projektionen aus beiden Pfaden (Schall et al. 1995) (Abb. 7).

#### **2.2.4. Visuomotorische Interaktion und ein fronto-parietales Netzwerk**

Frühe Anatomen und Neurologen beschrieben den Posterioren Parietalen Kortex als ein klassisches Assoziationsareal, das Informationen aus verschiedenen sensorischen Modalitäten zu einer gemeinsamen Repräsentation des Raumes verknüpft (s. Critchley, 1953, Mountcastle et al. 1975; s. Hyvärinen 1982 für eine Übersicht). Allerdings blieb es unverstanden, in welchem Referenzsystem die Positionen von Umweltreizen repräsentiert werden und wie diese Informationen von motorischen Arealen genutzt werden können, um zielgerichtete Bewegungen auszuführen.

In den letzten Jahren konnte mit einer Vielzahl tierexperimenteller, elektrophysiologischer Untersuchungen gezeigt werden, wie der Posteriore Parietale Kortex multimodale Repräsentationen des Raums formt und an prämotorische und motorische Areale weitergibt (s. Andersen et al. 1997, für eine Übersicht). Demnach wird die Raumrepräsentation offenbar durch eine Vielzahl sensorischer Modalitäten (visuell, somatosensorisch, auditorisch und vestibulär) gebildet. Selbst Efferenzkopiesignale von motorischen Befehlen, die vermutlich in den prämotorischen Arealen generiert werden, konvergieren im PPC und stellen Informationen über bewegungsbedingte Veränderungen der Raumkoordinaten zur Verfügung. Diese sensorischen und Efferenzkopiesignale stammen aus unterschiedlichen neuronalen Systemen und reflektieren unterschiedliche Bezugssysteme (z.B. okulozentrisch, egozentrisch, allozentrisch). Eine Aufgabe des PPC ist es, distribuierte Repräsentationen des Raums zu formen, die den multiplen Bezugssystemen gerecht werden, so dass motorische Areale zielgerichtet Bewegungen planen können. Außerdem muss ein Prozess postuliert werden, der Zielreize auf Grund ihrer Relevanz selektiert und in das Zentrum der Aufmerksamkeit rückt. Das heißt, dass es zwischen rein sensorischer und motorischer Verarbeitung eine Zwischenstufe mit einer abstrakten Repräsentation von Raum, Beurteilung von Verhaltensrelevanz, sowie Steuerung von Aufmerksamkeit geben muss, um eine Interaktion mit der Umwelt erfolgreich durchführen zu können. Auf Grund der umfangreichen Literatur zu diesem Thema wird hier nur auf die für diese Arbeit wichtigsten Aspekte, nämlich die Selektion von Zielreizen, die Bedeutung okulomotorischer Signale und die Rolle des PPC, FEF und PFC eingegangen.



**Abb. 8:** Zusammenfassung der kortiko-kortikalen Verbindungen vom Posterioren Parietalen Kortex zum primären motorischen (M1) und prämotorischen Kortex (PM) (aus Wise et al. 1997). Unten die Laterallansicht, oben die mesiale Ansicht einer Makakenhemisphäre, mit den wichtigsten meist reziproken Projektionen. VIP, LIP und MIP (ventrales, laterales und mediales intraparietales Areal); PO (parieto-occipitales visuelles Areal); MDP (mediales dorsales parietales Areal); FEF, SEF (frontales und supplementäres Augenfeld); 7a, 7b, und 7m (Areale des Posterioren Parietalen Kortex)

Tierexperimentelle Untersuchungen (beim Affen) mit Einzelzelleableitungen aus den Arealen LIP und Brodmann Area 7a im **Posterioren Parietalen Kortex (PPC)** zeigen, dass verhaltensrelevante visuelle Reize mit einer spezifischen neuronalen Aktivität beantwortet werden (Andersen & Gnadt 1989; Andersen et al. 1990, Colby & Goldberg, 1999). Zwei Beobachtungen sprechen dafür, dass diese verhaltensbedingte Modulation den Prozess der visuellen Selektion reflektiert und nicht einfach an sensorische Verarbeitung oder motorische Ausführung gekoppelt ist.

1. Soll der Reiz erst nach einer Verzögerung von einigen Sekunden beantwortet werden, ist die Feuerrate während der gesamten Verzögerungsperiode, nicht erst kurz vor der Ausführung der Handlung, erhöht (Andersen & Gnadt 1989; Colby et al. 1996).
2. Die Modulation ist in diesen Arealen nicht an eine spezifische Handlung gekoppelt: die Feuerrate steigt unabhängig davon an, ob eine Sakkade oder eine Armbewegung zu dem Reiz gemacht, oder ob eine Helligkeitsabnahme des Reizes mit dem Loslassen eines Hebels beantwortet wird (Bushnell et al. 1981; Colby et al. 1996).

Die Antworten von Neuronen in diesen Arealen können entweder selektiv für eine bestimmte Reizposition (visuelle Neuronen), oder selektiv für einen bestimmten



Sakkadenzielpunkt (motorische Neuronen) sein. Eine dritte Neuronenpopulation in diesen Arealen vereinigt beide Antwortcharakteristika. Diese Zellen werden auch „visuomotorische“ Neurone genannt (Andersen & Gnadt, 1989).

Ein ähnlicher Typ von verhaltensbedingter und räumlich-selektiver Antwortmodulation wurde im **Frontalen Augenfeld (FEF)** nachgewiesen (Goldberg & Segraves 1989, Schall & Thompson 1999). Entgegen einer früheren Interpretation (Goldberg & Segraves 1989) handelt es sich nicht um Neuronenpopulationen, die die Präparation der Sakkade im FEF vorbereiten, sondern um ein neurophysiologisches Korrelat für visuelle Selektion. Der Beginn der Modulation ist zeitlich an die Präsentation des Reizes und nicht an die Sakkadeninitiation gekoppelt (Thompson et al. 1996) und außerdem zeigen einige Neuronen auch dann eine Modulation, wenn die Sakkade zurückgehalten wird (Thompson et al. 1997).

Ein drittes Areal mit räumlich-selektiver verhaltensbedingter Antwortmodulation ist der **Dorsolaterale Präfrontale Kortex (DLPFC)**. Die Modulation ist im DLPFC dann besonders ausgeprägt, wenn der Zielpunkt einer Sakkade zu Beginn einer Verzögerungsperiode verschwindet und die Sakkade am Ende der Verzögerungsperiode allein vom Kurzzeitgedächtnis gesteuert wird (Funahashi et al. 1990, 1993). Weitere Befunde deuten darauf hin, dass dieses Antwortverhalten weniger die visuelle Selektion *per se* reflektiert als vielmehr die Ergebnisse der visuellen Selektion im Kurzzeitgedächtnis (Rainer et al. 1997).

Zusammengefasst lassen die tierexperimentellen Untersuchungen den Schluss zu, dass visuell-räumliche Selektion durch Signale aus dem PFC und PPC kontrolliert wird (Desimone & Duncan 1995, LaBerge 1995, Reynolds & Desimone 1999). Außerdem zeigen sie eine große konzeptuelle Überlappung mit den eingangs beschriebenen kognitionspsychologischen Theorien, da sowohl der Aufbau (hierarchische Organisation, serielle und parallele Verarbeitung, Konzept der sensomotorischen Integration) als auch die beteiligten anatomischen Strukturen enge Parallelen aufweisen.

## **2.3. Methoden zur Untersuchung funktioneller Neuroanatomie**

In diesem Kapitel werden die beiden wichtigsten apparativen Untersuchungsmethoden vorgestellt, mit denen die meisten Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Kernspintomographie und die transkranielle Kortexstimulation sind nicht-invasive Verfahren, die einerseits einen festen Platz in der klinischen Diagnostik von Hirnpathologie haben, andererseits aber auch die derzeit wichtigsten apparativen Hilfsmittel bei der Erforschung der funktionellen Neuroanatomie von Kortexfunktionen beim Menschen darstellen. Die Augenbewegungsmessung wird ausführlicher in den einzelnen Originalarbeiten (Brandt et al. 1997, Brandt et al. 1998) beschrieben. Mit der Aufzeichnung von Augenbewegungen während funktioneller Kernspintomographie und der Bedeutung von sensorischen und okulomotorischen Komponenten bei Aktivierungsstudien durch langsame Folgebewegungen beschäftigt sich ein Buchbeitrag (Brandt et al. 1999).

### **2.3.1. Transkranielle Kortexstimulation**

Zunächst ein kurzer Überblick über Entwicklung, Prinzip und Anwendungsmöglichkeiten der transkraniellen Kortexstimulation. Eine ausführlichere Beschreibung findet sich auch in eigenen Arbeiten (Brandt et al. 1997, Meyer et al. 1997), die sich mit den Möglichkeiten und Grenzen der transkraniellen Magnetstimulation in neurologischer Forschung und klinischer Anwendung beschäftigen.

#### Entwicklung, Prinzip und Technik

Gustav Fritsch und Eduard Hitzig konnten 1870 in Berlin durch direkte elektrische Stimulation kortikaler Areale beim Tier erstmals reizortsspezifische Effekte nachweisen (Fritsch und Hitzig 1870). Dies führte zu der Erkenntnis, dass das Gehirn selbst elektrisch erregbar ist und stützte die Hypothese, dass die Hirnrinde in funktionale Einheiten unterteilbar ist. Heute wird die Kortexstimulation in Form der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) auch beim Menschen als neurophysiologische Methode zur funktionellen Untersuchung normaler und gestörter Kortexfunktionen verwendet. Frühe Erkenntnisse über sensorische, motorische und kognitive Funktionen der Großhirnrinde basieren zum Teil auf intraoperativer direkter Kortexstimulation beim wachen Patienten (Krause 1924, Foerster 1929, Penfield 1952). Die transkranielle elektrische Stimulation (TES) (Merton & Morton 1980)

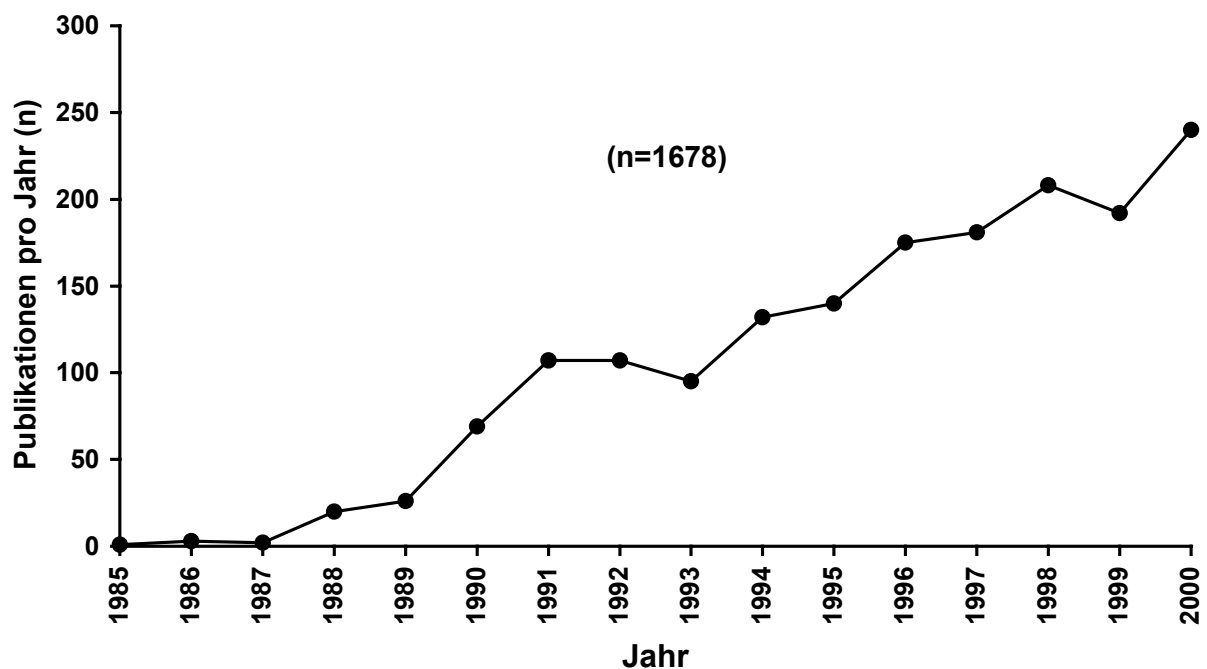
machte seit 1980 eine breitere Anwendung am gesunden Probanden und an Patienten möglich. Mit der transkraniellen magnetischen Stimulation (TMS) steht seit 1985 (Barker et al. 1985) eine nicht-invasive und im Gegensatz zur TES schmerzlose Methode zur Stimulation umschriebener Kortexareale beim Menschen zu Verfügung. Im Unterschied zur direkten Kortexstimulation hatten TES und TMS bislang den Nachteil, dass mit einzelnen Reizen oder sehr niederfrequenten Reizserien nur kurzdauernde Reizeffekte ausgelöst werden konnten und nur über primären sensorischen und motorischen Kortexarealen erfassbare Reizeffekte zu erzielen waren. In den letzten Jahren entwickelte Magnetstimulatoren sind in der Lage, hochfrequente Reizserien zu generieren und damit eine temporäre und reversible Interferenz mit Funktionen stimulierter Kortexareale zu bewirken. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eröffnet neue Anwendungsmöglichkeiten, wie z.B. die Untersuchung sekundär motorischer und visueller Areale oder des frontalen und parietalen Assoziationskortex.

Die TMS beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion mit einer stromdurchflossenen Stimulatorschleife. Der Reizeffekt ist um so stärker, je schneller sich das induzierte Magnetfeld ändert (Geddes 1987). Bei Verwendung von monophasigen Pulsen fließt der im Gehirn induzierte Strom vorwiegend in eine Richtung, bei biphasigen Pulsen zuerst in eine und dann in die entgegengesetzte Richtung (Werhahn et al. 1994). Die Dauer der Strompulse determiniert welche Gewebe erregt werden, da die induzierten Ströme das Ruhemembranpotential der Zellen oder Nervenfasern herabsetzen müssen, um eine Erregung auszulösen. Dabei werden vermutlich vor allem großamplitudige schnelleitende Nervenfasern erregt (Amassian et al. 1998).

#### Anwendungen in der klinischen und experimentellen Neurologie

Hauptanwendungsbereiche in der klinischen Diagnostik sind der Nachweis demyelinisierender Läsionen der Pyramidenbahn z.B. bei der Diagnostik der Multiplen Sklerose (Benecke & Knur 1992, Schmierer et al. 2000), bei zervikaler Myelopathie (Maertens de Noordhout et al. 1991) und motoneuronalen Erkrankungen (Ingram & Swash 1987) (zusammenfassende Übersicht bei Meyer 1992). Grundsätzlich muss zwischen der Auslösung von Positiv-Phänomenen (z.B. Bewegungseffekte, Phosphene) und Negativ-Phänomenen (z.B. Störung perzeptueller, motorischer und sprachlicher Funktionen) unterschieden werden. Mit

der transkraniellen Kortexstimulation können verhaltensrelevante Hirnfunktionen “nicht-invasiv” am menschlichen Gehirn direkt untersucht oder beeinflusst werden (Pascual-Leone et al. 2000). Dies gilt auch für Untersuchungen der funktionellen Neuroanatomie des menschlichen Gehirns und der Pathophysiologie von Krankheiten. Der Wert dieses Reizverfahrens als Instrument zur Erforschung und diagnostischen Beurteilung von Hirnfunktionen ist hoch und unbestritten [s. Editorials von Hallett in *Nature* (2000), Rothwell in *Brain* (2000), Edgley and Lemon im *Journal of Physiology* (1999) und Pascual-Leone in *Current Opinion in Neurobiology* (2000)]. Die zunehmende Bedeutung der transkraniellen Magnetstimulation ist auch an der deutlichen Zunahme von Publikationen ablesbar (siehe Abb. 5). Im Rahmen dieser Arbeit werden eigene Untersuchungen des visuellen Systems mit der transkraniellen und elektrischen Kortexstimulation einen Schwerpunkt bilden. Grenzen und Schwierigkeiten dieser Methoden werden in Kapitel 3.4. eingehender diskutiert.



**Abb. 9:** In Medline geführte Publikationen mit transkranieller Magnetstimulation

### 2.3.2. Funktionelle Kernspintomographie

Die Kernspintomographie ist derzeit die Methode der Wahl zur Beurteilung der Hirnmorphologie *in vivo*. Außerdem werden die meisten funktionellen Methoden (s. Posner & Raichle 1994 für einen Überblick) in Bezug auf diese Basis-Darstellung der Hirnmorphologie durchgeführt.

#### Prinzip und Technik

Funktionell kernspintomographische Techniken (Belliveau et al. 1991, Kwong et al. 1992, Ogawa et al. 1992, Frahm et al. 1992) ermöglichen es, aktivierte Gehirnareale mit hoher räumlicher Auflösung (~1 mm) und guter zeitlicher Auflösung (wenige Sekunden) zu lokalisieren. Sie basieren darauf, dass die kernspintomographisch gemessene Zeitkonstante  $T2^*$  des Blutes vom Oxygenierungszustand abhängt. Die meisten MR-Verfahren nutzten dabei den BOLD („blood-oxygenation-level-dependent“) Kontrast, um Änderungen in der Deoxyhämoglobinkonzentration unter kortikaler Aktivierung zu messen. Die Änderung der Konzentration ist hierbei von physiologischen Vorgängen abhängig, die allerdings nur unvollständig verstanden sind (Villringer & Dirnagl 1995). Folgende Grundannahmen können allerdings als gesichert gelten (Heeger et al. 2000):

1. Regionale Hirndurchblutung ist an den metabolischen Bedarf gekoppelt.
2. Metabolischer Bedarf wird durch die synaptische Aktivität bestimmt.
3. Synaptische Aktivität hängt von der Feuerrate präsynaptischer Neurone ab.
4. Präsynaptische Neurone sind vorwiegend Teil eines lokalen Neuronenverbundes.

Die funktionelle Kernspintomographie macht sich dabei den folgenden Effekt zu nutze: Während durch eine Verstärkung lokaler synaptischer Aktivität der lokale metabolische Bedarf steigt, wird mehr Deoxyhämoglobin erzeugt. Gleichzeitig verringert sich aber dessen Blutkonzentration durch eine gleichzeitige Erhöhung des zerebralen Blutflusses und Blutvolumens in dem entsprechenden Hirnareal. Deoxyhämoglobin ist eine paramagnetische Substanz und erzeugt lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Eine Reduktion seiner Konzentration führt zu einer Homogenisierung des Magnetfeldes und nachfolgend zu einer Verlängerung der  $T2^*$ -Relaxationszeit. Die den Abfall des MR-Signals bestimmende Zeitkonstante  $T2^*$  sinkt

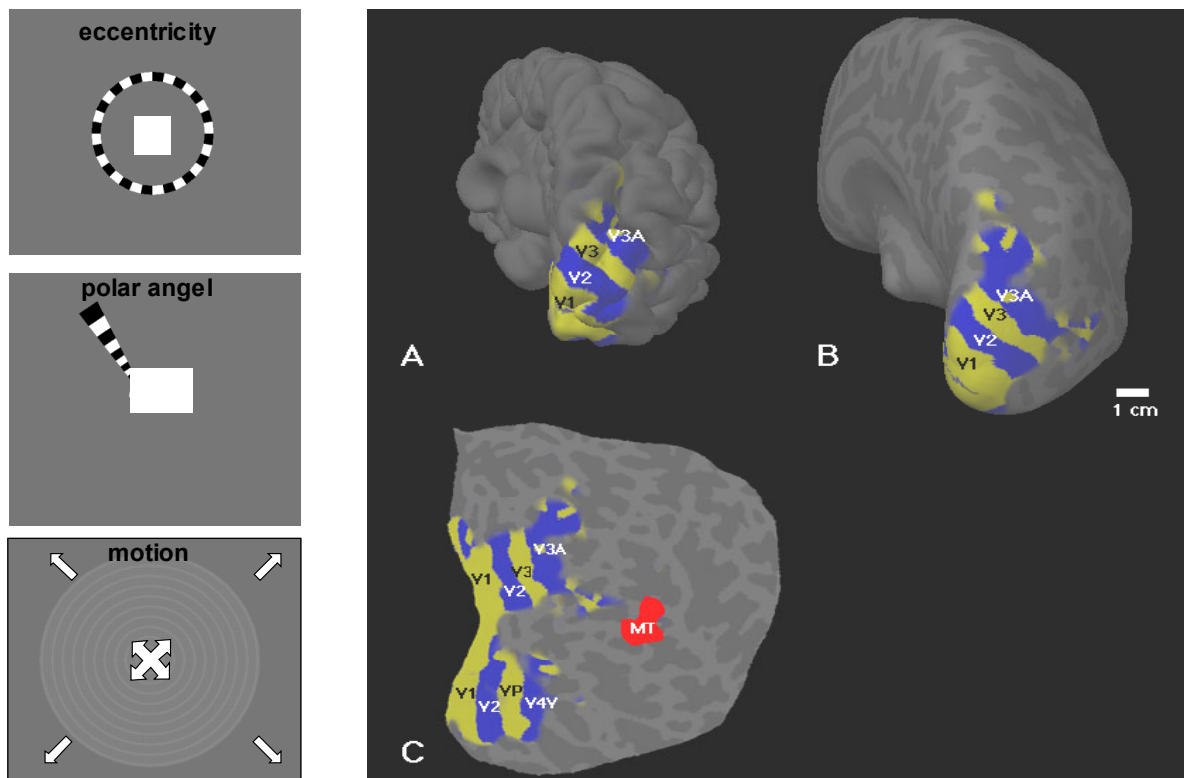
also mit zunehmender Inhomogenität des Magnetfeldes. Folglich fällt das Signal des Hb schneller ab ( $T2^*$  ist kürzer) als das des  $HbO_2$  (Thulborn et al., 1982).

Gradientenecho-MR-Sequenzen, wie z.B. die FLASH-Sequenz, oder echoplanare (EPI-) Bildgebungssequenzen sind sehr sensitiv auf solche Veränderungen und werden zur Visualisierung des durch die Homogenisierung resultierenden MR-Signalanstiegs verwendet. Die feinen Unterschiede im Signal zwischen Aktivierung und einem Ruhezustand werden anschließend mittels statistischer Testverfahren ermittelt und die entsprechenden Bildpunkte der aktivierten Areale über eine Farbkodierung visualisiert. Das gemessene Signal entspricht dabei also nicht der eigentlichen elektrischen Aktivität von Gehirnzellen, sondern ist Ausdruck der damit gekoppelten Blutflussantwort. Der weitere Erfolg dieses Verfahrens hängt davon ab, ob es gelingt, eine quantitative Beziehung zwischen dem BOLD-Signal und der mittleren Feuerrate (oder einem anderen Parameter der elektrischen Aktivität) der Neuronenpopulation herzustellen (Heeger et al. 2000, Wandell 1998). Kürzlich wurden Hinweise für eine erstaunlich einfache Beziehung gefunden: das BOLD-Signal scheint in den Arealen V1 und MT (unter gut belegten Annahmen über deren Physiologie) direkt proportional zur mittleren Feuerrate zu sein (Boynton et al. 1996; Heeger et al. 2000; Rees et al. 2000). Die fMRT ist also eine zuverlässige, vergleichsweise einfach anwendbare und vor allem nicht-invasive Untersuchungsmethode, die inzwischen die größte Bedeutung bei der Korrelation von Hirnfunktion und Hirnstruktur beim Menschen erlangt hat.

#### Individuelle Kartierung visueller Areale beim Menschen

In den letzten Jahren wurde mit Hilfe der fMRT beim Menschen eine Reihe retinotoper und funktionell spezialisierter, visueller Areale im Individuum identifiziert (DeYoe et al. 1994, Sereno et al. 1995, Tootell et al. 1995, Engel et al. 1997). Mit einer Kombination von mehreren Techniken (Mehrschicht fMRT, phasenkodierte visuelle Stimulation, Rekonstruktion der kortikalen Oberfläche und Berechnung der Retinotopie) ist es möglich, die Organisation der visuellen Areale V1, V2, V3, VP und V4 in einem Individuum zu identifizieren und die Grenzen dieser Areale festzulegen (z.B. Tootell et al. 1996, Wandell 1999). Dabei fixiert die Versuchsperson einen zentralen Lichtpunkt während z.B. ein sich exzentrisch ausbreitender Ringstimulus präsentiert wird (Abb. 10, links oben). Dies führt zu einer dynamischen BOLD-Antwort entlang der Exzentrizität retinotoper Areale von foveal nach peripher. Die

Präsentation eines rotierenden, segmentförmigen Stimulus der über die horizontalen und vertikalen Meridiane des Gesichtsfeldes gleitet (Abb. 10 links, Mitte), führt zu gegenläufigen Aktivierungswellen (Phasenumkehr) an den Grenzen der multiplen retinotopen Repräsentationen. Durch Kombination beider Antwortprofile wird dann die Ausdehnung und Lokalisation retinotoper Areale bestimmbar (Abb. 10 a,b,c). Ähnlich verfährt man bei der Identifikation der Areale für die Bewegungswahrnehmung. Hier wird z.B. die BOLD-Antwort bei Wahrnehmung eines bewegten Ringstimulus (Abb. 10, links unten) gegen die stationäre Variante des Reizmusters kontrastiert, was typischerweise zu einer starken Aktivierung in Area V3A und Area MT/MST führt (z.B. Tootell et al. 1995).



**Abb. 10:** Darstellungen der retinotopen Areale in der rechten Hemisphäre mit (a) gefurchtem Kortex, (b) entfaltetem Kortex und (c) „ausgebreitetem“ Kortex. Es sind die Areale V1, V2, V3, V3A, V4, und VP abgrenzbar. Die Reizmuster bewegen sich entweder entlang der Exzentrizität von foveal nach peripher (links oben) oder rotieren über die horizontalen und vertikalen Meridiane des Gesichtsfeldes (links, mitte). Area V3A und MT/MST (V5) lassen sich zusätzlich mit Hilfe eines speziellen Bewegungsstimulus (links unten) nachweisen (modifiziert aus Tootell et al. 1995).

Zur besseren Korrelation der funktionellen Veränderungen mit den anatomischen Strukturen werden Verfahren zur dreidimensionalen Rekonstruktion anatomischer Daten (Dale & Sereno 1993, Goebel et al. 1998) verwendet. Diese Darstellung ist das Ergebnis einer computergestützten, kortikalen Oberflächenrekonstruktion eines hochauflösenden, drei-dimensionalen, T1-gewichteten kernspintomographischen Datensatzes; sie gibt also die individuelle Furchenzeichnung jedes Probanden wieder. Die funktionellen Daten können auf 3D-Darstellungen der gefurchten (Abb. 10a) bzw. aufgefalteten (Abb. 10b) Kortexoberfläche oder auf einen Ausschnitt einer 2D-Darstellung (Abb. 10c) des Kortex projiziert werden. Der Vorteil einer solchen Darstellungsweise besteht vor allem darin, dass sie den Überblick über mehrere kortikale Aktivierungsorte erleichtert und sich retinotope Aktivierungen dem Betrachter leichter erschließen.



### 3. Fragestellungen und Experimente

#### 3.1. Visuelle Vorstellung

*Brandt SA, and Stark LW (1997) Spontaneous eye movements during visual imagery reflect the content of the visual scene. J Cogn Neurosci 9: 27-38*

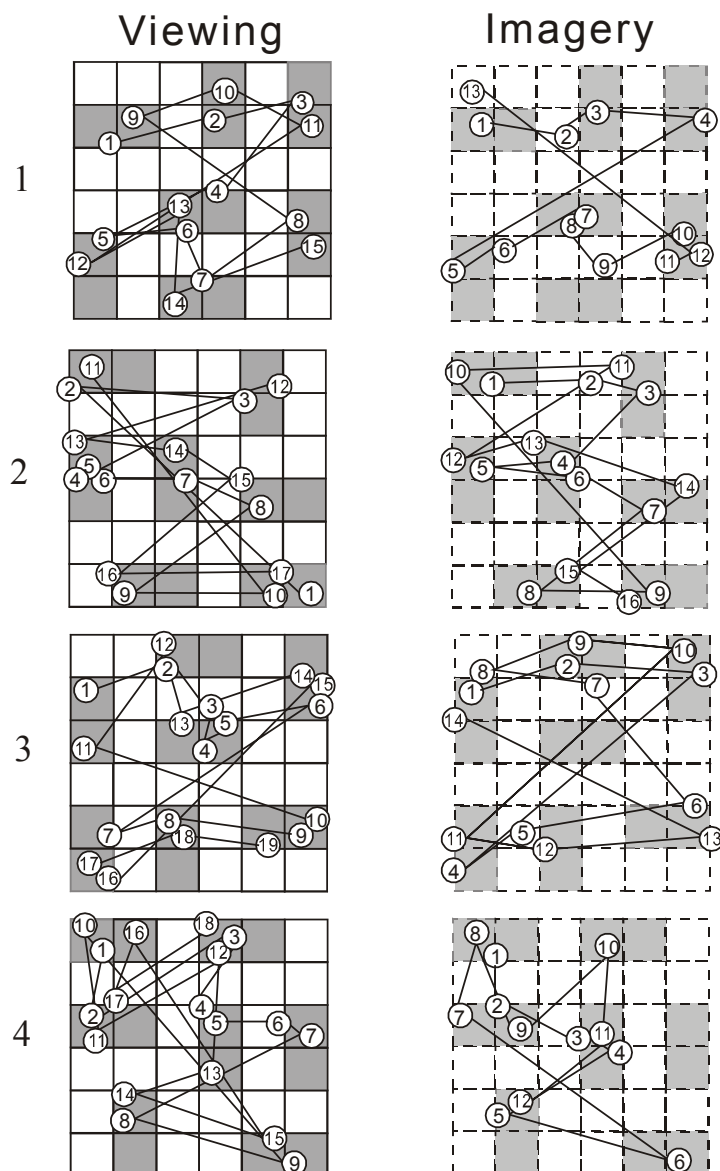
##### 3.1.1. Hintergrund und Fragestellungen

Als visuelle Vorstellung bezeichnet man das Erleben eines visuellen Eindrucks ohne adäquate Erregung der Retina durch einen externen Sinnesreiz. Visuelle Vorstellungen sind als willkürliche, physiologische, kognitive Operationen von pathologischen, visuellen Reizerscheinungen wie Halluzinationen und Pseudohalluzinationen abzugrenzen. Eine der ältesten Hypothesen zur visuellen Vorstellung ist, dass sie eine Reaktivierung der perzeptuellen Repräsentation darstellt (z.B. Hume, 1739/1969, Neisser 1967). Diese intuitiv ansprechende Idee wird zur Zeit als Frage nach den neuronalen Grundlagen der visuellen Vorstellung diskutiert. Sind mentale Bilder Aktivierungen der neuronalen Strukturen, die auch perzeptuelle Vorgänge realisieren? Die visuelle Vorstellung ist heute durch die Kognitionswissenschaften zu einer naturwissenschaftlich untersuchbaren Hirnfunktion geworden. Vor allem aus den neurologischen Nachbardisziplinen wie Neurophysiologie, Neuropsychologie und Neuroradiologie stehen anatomische und physiologische Daten zu Verfügung, die die visuelle Vorstellung aus den traditionellen Beschreibungssystemen der Psychologie herauslösen und um eine physiologische Betrachtungsweise bereichern.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte geprüft werden, ob Augenbewegungen geeignete physiologische Messparameter sind, mit denen kognitive Mechanismen der visuellen Vorstellung untersucht werden können. Die zentrale Frage war, ob Augenbewegungen in einer konstruktiven Form an der bildlichen Vorstellung beteiligt sind. Sie basierte auf der Basishypothese, dass visuelle Vorstellung als das interne "Wiedererleben" einer perzeptuellen Aktivität nur dann vollständig ist, wenn auch die motorischen Komponenten der Wahrnehmung berücksichtigt werden (siehe Scanpath-Theorie 1.3.1.).

### 3.1.2. Ergebnisse und Diskussion

Es wurden bei neun gesunden, naiven Probanden horizontale und vertikale Augenbewegungen bei der Exploration und Vorstellung mehrere vorgegebener, abstrakter Reizmuster mit einer infrarot-okulographischen Methode aufgezeichnet. Die okulomotorische Aktivität wurde vor allem hinsichtlich der Verteilung der Fixationen und der Richtung und Amplitude der Sakkaden analysiert. Mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens zum Vergleich von Informationsketten wurde die Ähnlichkeit der Augenbewegungsmuster während der Exploration und Vorstellung statistisch untersucht.



**Abb. 11:** Vergleich der „scanpaths“ bei Exploration und visueller Vorstellung von abstrakten Reizmustern (Beispiel aus Bandt und Stark 1997)

Es konnte gezeigt werden, dass während der visuellen Vorstellung des Reizmusters spontan sakkadische Augenbewegungen auftraten, die in Amplitude und Dauer den explorierenden Augenbewegungen glichen. Die Verteilung der Fixationen deckte sich mit der Verteilung der Zielregionen des Reizmusters (siehe Abb. 11). Der statistische Vergleich der Verteilung und Sequenz der Fixationen ergab eine signifikant größere Ähnlichkeit zwischen Augenbewegungen während Exploration und Vorstellung des gleichen Reizmusters, als der Vergleich bei verschiedenen Reizmustern. Das heißt, dass Augenbewegungen während der Vorstellung nicht zufälligen Mustern folgten, sondern den explorierenden Augenbewegungen bei der Wahrnehmung entsprachen. Somit charakterisierten sie als ein physiologischer Parameter, visuospatiale und zeitliche Aspekte der bildlichen Vorstellung und erlauben Rückschlüsse auf die Mechanismen, die zur Generierung bildlicher Vorstellungen beitragen.

Auf der Grundlage der Ergebnisse und in Verbindung mit neurophysiologischen, anatomischen und experimentellen psychologischen Daten wurden bestehende kognitive Theorien zur visuellen Vorstellung und Wahrnehmung diskutiert und der Versuch unternommen, ein modifiziertes Erklärungsmodell für die visuelle Vorstellung zu entwerfen. Dieses Modell basierte auf der Notwendigkeit, objekt- und positionsspezifische Informationen durch einen integrierenden Prozess miteinander zu verknüpfen. Es wurde vorgeschlagen, dass die visuelle Vorstellung als ein Prozess zu verstehen sei, der unter Beteiligung des Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (Arbeitsgedächtnis) und parietaler (Raumwahrnehmung) und temporaler visueller Areale (Objektwahrnehmung) einzelne Teilbilder zu einem Vorstellungsbild zusammensetzt und Augenbewegungen serielle Aspekte dieses Vorgangs widerspiegeln.

### 3.2. Visuelles Arbeitsgedächtnis

*Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Leistner S, Villringer A (1998) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. Exp Brain Res 118: 197-205.*

*Ploner CJ, Ostendorf F, Brandt SA, Gaymard B, Rivaud-Perchoux S, Ploner M, Villringer A & Pierrot-Deseilligny C (2001). Behavioral relevance modulates access to spatial working memory in humans. Eur J Neurosci 13: 357-363.*

#### 3.2.1. Hintergrund und Fragestellungen

Als Konsequenz aus den Untersuchungsergebnissen zur visuellen Vorstellung, die einen Sonderfall einer visuellen Gedächtnisaufgabe darstellten, verfolgten weitere Untersuchungen das Ziel Funktionen und Struktur des visuellen Arbeitsgedächtnisses genauer zu charakterisieren. Im Unterschied zu den vorherigen Untersuchungen kommt hier ein bereits etabliertes Untersuchungsparadigma - eine verzögerte Antwortaufgabe mit sakkadischen Augenbewegungen zu erinnerten Raumkoordinaten („memory-guided-saccades“) - zur Anwendung (Bruce und Goldberg 1985).

In Anlehnung an das Konzept des Wahrnehmungs-Aktions-Zyklus (Abb. 2) besteht das Paradigma aus drei Phasen (siehe auch Abb. 2 in Brandt et al. 1998). In der *Wahrnehmungsphase* fixiert der Proband in Dunkelheit einen zentralen Lichtpunkt. Ein weiterer Lichtpunkt markiert kurz eine exzentrische und unvorhersagbare Position des Gesichtsfeldes, während der Proband den zentralen Lichtpunkt fixiert und die Fixation auch in der anschließenden *Gedächtnisphase* beibehält. Das Erlöschen des zentralen Lichtpunkts am Ende der Gedächtnisphase bestimmt den Beginn der *Aktionsphase* und ist das Signal für den Probanden, eine möglichst präzise Augenbewegung (Gedächtnissakkade) zu der erinnerten Position des Stimulus auszuführen. Liegen keine perzeptuellen oder okulomotorischen Defizite vor, hängt die Präzision der Gedächtnissakkade allein von der Qualität des räumlichen Arbeitsgedächtnisses ab. Umgekehrt kann aus der Präzision der Gedächtnissakkade direkt auf die Güte des Arbeitsgedächtnisses geschlossen werden.

In tierexperimentellen Untersuchungen (Einzelzellaufzeichnungen) am Affen gelang es, räumlich selektive neuronale Aktivität während der Gedächtnisphase von verzögerten Antwortaufgaben im Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC) abzuleiten, und den DLPFC als mutmaßliches Substrat des räumlichen Arbeitsgedächtnisses zu identifizieren (Fuster und Alexander 1971, Fuster 1973, Funahashi et al. 1989, 1990, 1993a,b, Chafee und Goldman-Rakic 1998). Obwohl der Nachweis solcher neuronaler Aktivität die Hypothese einer essentiellen Rolle des DLPFC für das räumliche Arbeitsgedächtnis stützt, konnte mit denselben Paradigmen vergleichbare neuronale Aktivität auch in anderen kortikalen Arealen nachgewiesen werden, insbesondere im Frontalen Augenfeld (FEF) (Bruce & Goldberg 1985, Funahashi et al. 1989) und im Posterioeren Parietalen Kortex (PPC) (Barash et al. 1991a, 1991b, Colby et al. 1996, Chafee & Goldman-Rakic 1998) (siehe auch 2.2.3).

Die Funktion des visuellen Arbeitsgedächtnisses, bzw. die Durchführung von Gedächtnissakkaden, wird offenbar von einem ausgedehnten parieto-frontalen Netzwerk realisiert, dessen kortikale Komponenten zumindest den DLPFC, PPC und das FEF umfassen (Funahashi et al. 1989, Chafee & Goldman-Rakic 1998, 2000). Diese Hypothese wird auch durch die Befunde funktioneller Bildgebung beim Menschen gestützt, die Aktivierungen aller drei sowie weiterer Areale in Gedächtnissakkaden-Paradigmen (Sweeney et al. 1996, O'Sullivan et al. 1995) und nicht-okulomotorischen räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben gezeigt haben (Owen et al. 1998).

Die erste der beiden Arbeiten (Brandt et al. 1998) beschäftigt sich zum einen mit der Frage, ob durch selektive rTMS über dem PPC und DLPFC beim Menschen die funktionelle Relevanz dieser Areale für visuelle Kurzzeitgedächtnisaufgaben nachgewiesen werden kann und zum anderen mit der Frage, zu welchen Zeitpunkten diese Areale für TMS besonders vulnerabel sind. Sind Änderungen der neuronalen Aktivität in diesen Regionen auf klar abgrenzbare kognitive Teilfunktionen während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zurückzuführen, oder ist das räumliche Arbeitsgedächtnis eine „emergente“, d.h. zusammenfassende Leistung aller anatomischen Komponenten des Netzwerks (Funahashi et al. 1989, Chafee & Goldman-Rakic 1998, 2000, Quintana & Fuster 1999, Duncan & Owen 2000, Haxby et al. 2000) ?

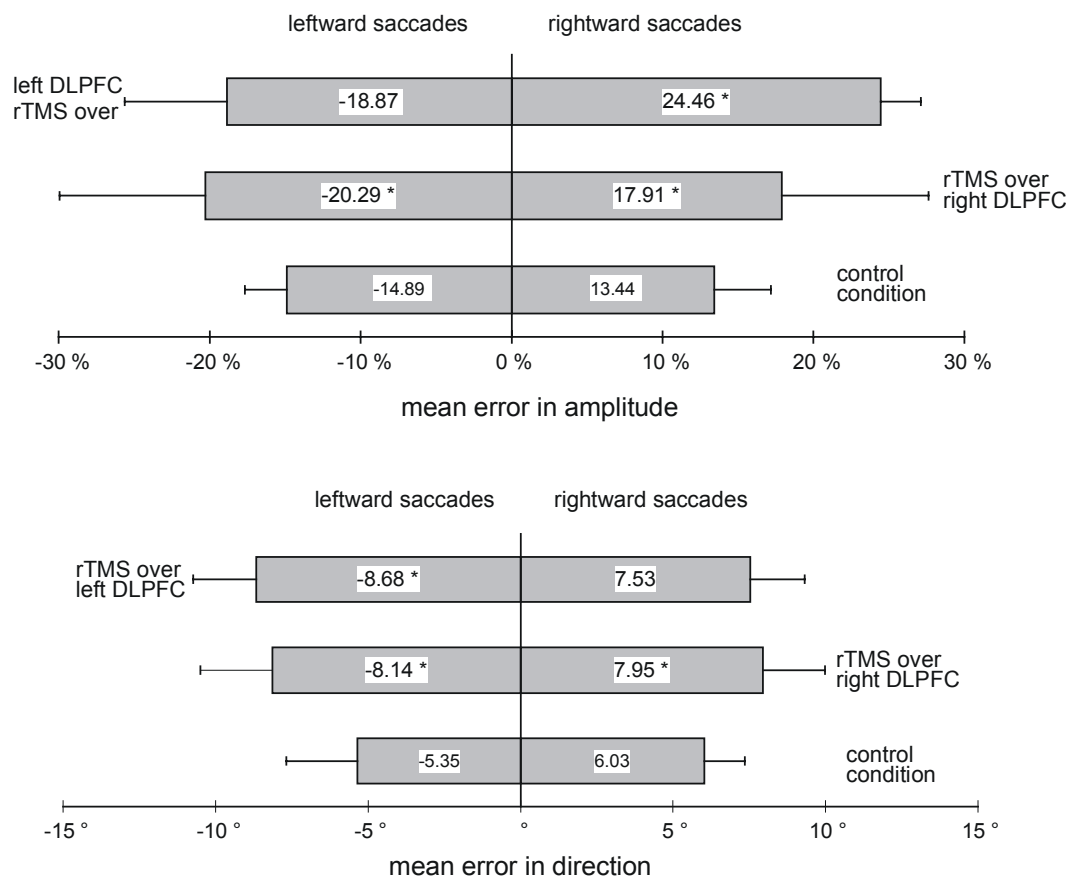
Die zweite Arbeit (Ploner et al. 2001) beschäftigt sich mit dem Einfluss verhaltensirrelevanter Reize auf das visuelle Arbeitsgedächtnis beim Menschen. Hintergrund dieser Verhaltensuntersuchung waren neurophysiologische Untersuchungen am Makaken, die gezeigt haben, dass neuronale Aktivität während der Gedächtnisphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe im DLPFC nur dann auftritt, wenn sie verhaltensrelevant ist (Rainer et al. 1998). Funktionen des Arbeitsgedächtnisses werden also vermutlich von „top-down“ Aufmerksamkeitsmechanismen kontrolliert (Desimone 1996, Rainer et al. 1998, Miller 1999). Um diese „top-down“ Regulation auch beim Menschen zu belegen haben wir die Verhaltensrelevanz für den Zugang zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis mit einer neuen Variante des Gedächtnissakkadenparadigmas untersucht, die wir „delayed distracted response“ nennen. Durch den Vergleich der Präzision von Gedächtnissakkaden auf verhaltensrelevante und verhaltensirrelevante Reize sollte so die Bedeutung attentionaler Selektionsmechanismen für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis nachgewiesen werden.

### **3.2.2. Ergebnisse und Diskussion**

#### Einfluss von rTMS über PPC und DLPFC auf das visuelle Arbeitsgedächtnis

Gesunde Normalpersonen führen Gedächtnissakkaden mit einer dreisekündigen Verzögerungsphase („delay“) durch. Während dieser Verzögerungsphase stimulierten wir mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) für 500 Millisekunden (20 Hertz, etwas oberhalb der individuell bestimmten motorischen Schwelle) entweder über dem DLPFC, dem PPC oder über dem motorischen Handareal (Kontrollbedingung). Die Stimulation über dem DLPFC und PPC wurde 500 Millisekunden nach Beginn des „delays“ durchgeführt; über dem PPC wurde eine zusätzliche Stimulation 50 Millisekunden nach Beginn des „delays“ durchgeführt. Auf diese Weise war es uns möglich, vorübergehend und selektiv mit Prozessen während des „delays“ zu interferieren, ohne die Wahrnehmungs- oder okulomotorische Aktionsphase des Gedächtnissakkaden-Paradigmas zu stören. Die Präzision der Sakkaden war nach rTMS (20 Hz, 500 ms) über dem DLPFC (siehe Abb. 12) und dem Posterioren Parietalen Kortex (PPC) signifikant beeinträchtigt. Die Reizeffekte zeigten eine klare Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Stimulation während der Verzögerungsphase: rTMS über dem PPC interferierte nur mit der frühen

(sensorischen) Phase (50ms nach visuellem Reiz) und rTMS über dem DLPFC (500ms nach visuellem Reiz) mit der späten Phase (Gedächtnisphase) der Verarbeitung. Unspezifische Reizeffekte konnten durch Kontrollstimulationen über dem motorischen Kortex weitgehend ausgeschlossen werden. Zudem hatte die rTMS keinen Einfluss auf die Präzision von Reflexsakkaden. Für einen orts- und zeitspezifischen Reizeffekt spricht außerdem, dass Sakkaden zum kontralateralen Gesichtsfeldbereich stärker beeinträchtigt waren. Die Ergebnisse sprechen insgesamt eher für eine sequentielle als eine parallele Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen in den genannten Arealen. Wir konnten so die unterschiedlichen funktionellen Beiträge des PPC und DLPFC während des „delays“ einer visuospatialen Arbeitsgedächtnisaufgabe beim Menschen untersuchen.



**Abb. 12:** Mittlere Fehler der Amplitude und Richtung von gedächtnisgesteuerten Sakkaden nach rTMS über dem DLPFC im Vergleich zu einer Kontrollstimulation über dem motorischen Kortex (Beispiel aus Brandt et al. 1998)

### Attentionale Modulation von visuellem Arbeitsgedächtnis

20 Probanden wurden im Abstand von zwei Sekunden zwei räumliche Lichtpunkte (Testreize) in unterschiedlichen horizontalen Positionen des Gesichtsfelds präsentiert, während sie einen zentralen Lichtpunkt fixierten (s. Abb. 2 in Ploner et al. 2001). Nach weiteren drei Sekunden ertönte ein akustisches Signal (ein oder zwei kurze Pieps in pseudorandomisierter Reihenfolge), der zentrale Lichtpunkt erlosch und die Probanden führten eine Gedächtnissakkade aus. Jeweils zehn Probanden wurden in zwei Bedingungen getestet: In der RELEVANT-Bedingung wurden die Probanden instruiert, die Position *beider* Testreize zu erinnern und im Falle eines Pieps eine präzise Augenbewegung zu der erinnerten Position des ersten Testreizes auszuführen. Bei zwei Pieps wurde eine präzise Augenbewegung zu der erinnerten Position des zweiten Testreizes durchgeführt. In der RELEVANT- Bedingung waren also sowohl der erste als auch der zweite räumliche Testreiz verhaltensrelevant, bis das akustische Signal darüber entschied, zu welcher Position eine Gedächtnissakkade durchgeführt werden musste. In der IRRELEVANT-Bedingung wurden zwar dieselben Testreize benutzt, die Probanden wurden aber instruiert, *nur die erste* Position zu erinnern und, unabhängig von dem zweiten Testreiz, jeweils eine präzise Augenbewegung zu der erinnerten Position des ersten Testreizes durchzuführen. Somit war in der IRRELEVANT-Bedingung der erste Testreiz verhaltensrelevant und der Zweite nur passiv wahrzunehmen, das heißt verhaltensirrelevant. Die Präzision der Gedächtnissakkaden zu der Position des ersten Stimulus ist damit eine Funktion der Verhaltensrelevanz des zweiten Testreizes.

Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass das Behalten eines einzelnen räumlichen Testreizes durch einen zweiten Testreiz gestört wird. Dieser Effekt hängt 1. von der räumlichen Beziehung der beiden Testreize zueinander und 2. von der Verhaltensrelevanz des zweiten Testreizes ab. Die Präzision von Gedächtnissakkaden zu der erinnerten Position des ersten Testreizes in der RELEVANT-Bedingung war dann signifikant beeinträchtigt, wenn anschließend ein verhaltensirrelevanter Testreiz zwischen den Positionen des Fixationspunktes und des ersten Reizes präsentiert wurde. In der IRRELEVANT-Bedingung war diese Interferenz nicht nachweisbar. Die Ergebnisse belegen deshalb auf einer behavioralen Ebene, dass Verhaltensrelevanz eine Bedeutung für den Zugang zum visuellen Arbeitsgedächtnis beim Menschen hat.



### 3.3. Selektive visuelle Aufmerksamkeit

*Donner T, Kettermann A, Diesch E, Ostendorf F, Villringer A, and Brandt SA (2000) Involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual selection during conjunction search. Eur J Neurosci 12: 3407-3414.*

*Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, Kanwisher NG, Dale AM and Tootell RBH (1998) Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. J Neurophysiol 80 (5): 2657- 2670.*

#### 3.3.1. Hintergrund und Fragestellungen

In den folgenden Originalarbeiten wurde mit Hilfe der fMRT die Rolle des Frontalen Augenfeldes (FEF) und des Posterioren Parietalen Kortex (PPC) für die selektive visuelle Aufmerksamkeit und für attentionales Folgen untersucht. Es wurden experimentelle Paradigmen der visuellen Suche und des „attentive tracking“ verwendet (siehe 2.1.3.). Sie haben mit den Paradigmen zum visuellen Arbeitsgedächtnis und der visuellen Vorstellung gemeinsam, dass ein Zielreiz in einem aufmerksamkeits-gesteuerten Prozess selektiert werden musste. Hier allerdings nicht aus dem Gedächtnis oder im Rahmen einer Vorstellungsaufgabe, sondern aus einer tachistoskopisch präsentierten Suchanordnung, bzw. einer Anordnung bewegter Zielreize. Außerdem wurden Augenbewegungen hier durch Fixation eines zentralen Punktes unterbunden, so dass Aufmerksamkeitsverschiebungen nur verdeckt (ohne Augenbewegungen) ablaufen konnten. Durch Vergleich der Aktivierungen bei Durchführung der Aufgaben versus passivem Betrachten der Reizmuster, konnten motorische und visuelle Komponenten konstant gehalten werden, während die aufmerksamkeitsgesteuerten Prozesse systematisch variiert wurden.

#### Visuelle Selektion bei Konjunktionssuche

Welche kortikalen Areale steuern unter den Bedingungen der visuellen Suche die visuelle Selektion? Das Ziel der ersten Arbeit war es, die neuroanatomischen Strukturen zu identifizieren, die bei einer visuellen Suche mit Merkmalsverknüpfung (siehe Abb. 3, 2.1.3.) aktiviert sind. Durch Läsionsstudien und bildgebende

Untersuchungen ist bekannt, dass sowohl das FEF als auch Areale des PPC als Teil eines fronto-parietalen Netzwerkes die wichtigsten Kandidatenstrukturen sind (Mesulam 1981, Posner & Petersen 1990, Corbetta 1998).

Der PPC war aber die einzige Region, in der Corbetta et al. (1995) in einer PET-Untersuchung beim Menschen differentielle Aktivierung zwischen aktiver Suche und passiver Betrachtung der Anordnung nachwies. In tierexperimentellen Untersuchungen sind jedoch multiple, funktional unterscheidbare Areale innerhalb des PPC abgrenzbar, die speziell bei räumlichen Aufmerksamkeitsverschiebungen aktiv sind (s. 2.2.4.). Außerdem zeigen Einzelzellableitungen im FEF des Makaken, dass die Neuronen in ihrer Antwort während einer Konjunktionssuche die Ähnlichkeit des Objektes in ihrem rezeptiven Feld mit dem gesuchten Zielobjekt kodierten (Bichot & Schall, 1999). Es wurde deswegen vorgeschlagen, das FEF als eine kortikale Salienzkarte anzusehen, auf der die visuelle Selektion stattfindet (Bichot & Schall, 1999). Folglich wäre das FEF eine entscheidende Struktur für die Durchführung verdeckter räumlicher Selektion während der Verknüpfungssuche.

Auf dieser Grundlage stellten wir folgende Fragen:

1. Werden auch die visuellen Selektionsmechanismen einer Verknüpfungssuche von mehreren Subregionen des PPC kontrolliert ?
2. Ist das FEF an dem Prozess der Zielselektion während einer Verknüpfungssuche beteiligt, wenn die Suche verdeckt abläuft (d.h. ohne Augenbewegungen)?

### Selektionsprozesse bei attentiver Folge bewegter Reize

In der zweiten Studie (Culham et al. 1998) wurde die Funktion des Posterioren Parietalen Kortex und des Frontalen Augenfeldes bei attentiver Folge („attentive tracking“) bewegter Zielreize untersucht. Ziel der Untersuchungen war es, mit Hilfe der fMRT die funktionell-neuroanatomischen Unterschiede zwischen „attentive tracking“ einerseits und (1) diskreten Aufmerksamkeitsverschiebungen, (2) Augenbewegungen und (3) Bewegungswahrnehmung andererseits zu untersuchen.

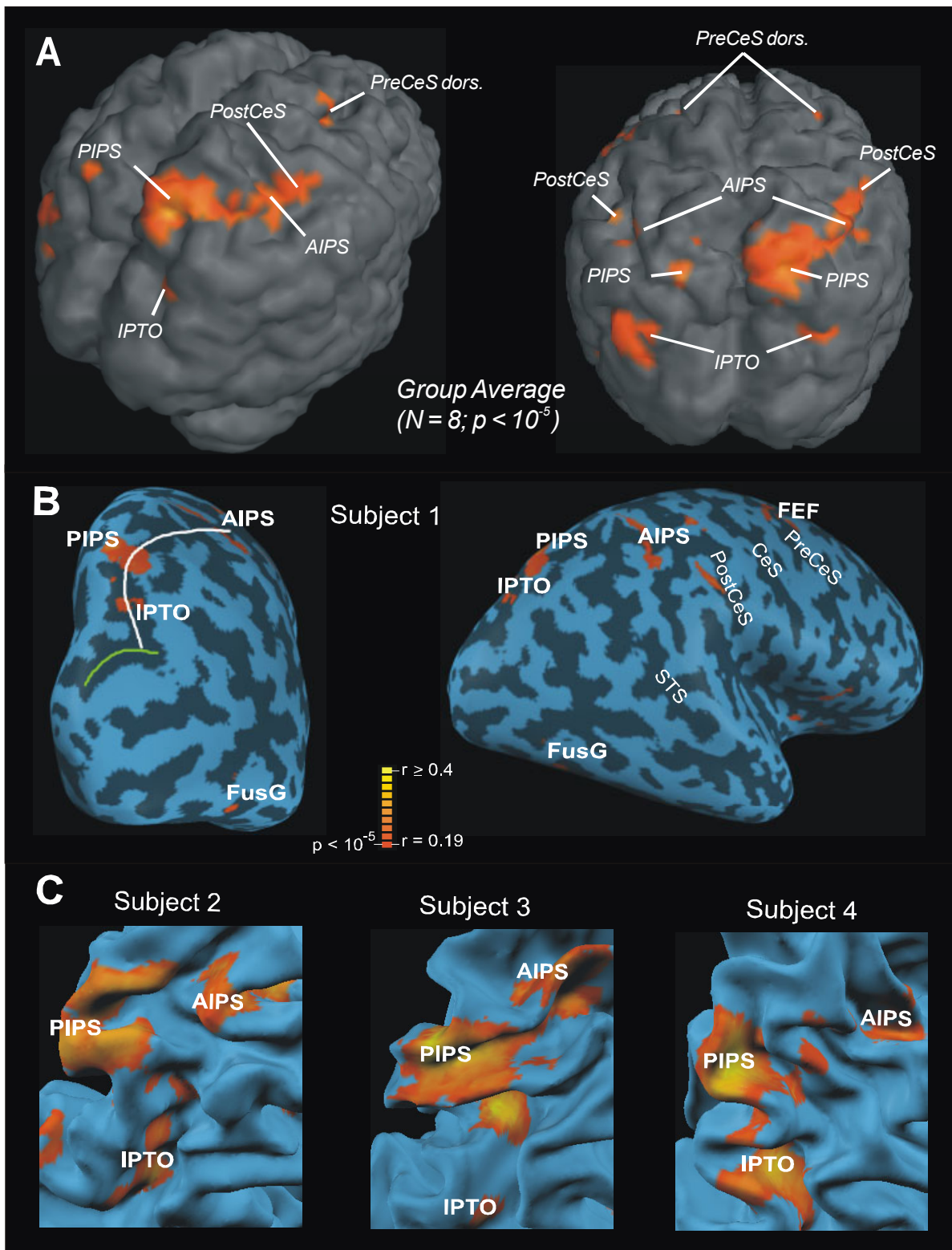
ad. 1) Corbetta et al. (1995) postulierten, dass der Superiore Parietale Kortex (SPL) nur bei diskreten Aufmerksamkeitsverschiebungen, z.B. bei visueller Suche aktiviert wird, während Posner und Petersen (1990) vorschlugen, dass die Beteiligung des SPL von den Mechanismen der visuellen Selektion in der spezifischen Aufgabe abhängen sollte. Wie unterscheiden sich die kortikalen Aktivierungsmuster zwischen

diesen Aufmerksamkeitsprozessen? ad. 2) In fMRT Untersuchungen zur kortikalen Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen und langsamen Folgebewegungen („smooth pursuit“) findet man überlappende aber nicht identische Aktivierungsmuster, die das FEF, den SPL, den PPC und MT/MST miteinbeziehen (Brandt et al. 1999). Offenbar sind hier ähnliche neuronale Mechanismen wie bei diskreten Aufmerksamkeitsverschiebungen und „attentive tracking“ involviert. Welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede finden sich im Vergleich von Aktivitätsmustern, die durch Augenbewegungen bzw. Aufmerksamkeitsverschiebungen induziert werden? ad. 3) Attentionale Zuwendung zu bewegten Objekten führt zu einer verstärkten Aktivität von Neuronen in den Bewegungsarealen MT und MST beim Affen (Treue & Maunsell 1996) und in den analogen Arealen beim Menschen (z.B. O'Craven et al. 1997). Für weitere kortikale Areale, die bevorzugt Bewegungsinformationen verarbeiten (Tootell et al. 1997), ist eine Suszeptibilität für attentionale Einflüsse beim Menschen bislang nicht gezeigt worden. Welche Bewegungsareale werden durch „attentive tracking“ aktiviert?

### **3.3.2. Ergebnisse und Diskussion**

#### Visuelle Selektion bei Konjunktionssuche

In der ersten Studie (Donner et al. 2000) wurden 14 Probanden im behavioralen Validierungsteil der Experimente und acht Probanden (Alter 23-30 Jahre) im fMRT untersucht. In Anlehnung an die klassischen Suchaufgaben mit „pop-out“ und Konjunktionsmerkmalen (2.2.2.) hatten die Probanden in der Basisbedingung die Aufgabe, nach einem Zielreiz zu suchen, der allein über die Farbe definiert war und in der Testbedingung auf einen Zielreiz zu reagieren, der durch Farbe und Orientierung definiert war (siehe Abb. 1 in Donner et al. 2000). Mit Reaktionszeitdaten konnte belegt werden, dass die Konjunktionssuche attentional anspruchsvoller war und mit Augenbewegungsaufzeichnungen wiesen wir nach, dass während der tachistoskopischen Präsentation keine explorativen Augenbewegungen gemacht wurden. Die beiden experimentellen Paradigmen waren sowohl perzeptuell als auch in dem motorischen Antwortverhalten der Probanden identisch, so dass eine differentielle Aktivierung im fMRT auf „top-down“ Mechanismen zurückgeführt werden kann. Die Auswertung erfolgte sowohl getrennt für die einzelnen Probanden als auch in Form einer Gruppenanalyse (siehe Abb. 14).



**Abb. 13:** Vergleich zwischen Konjunktionssuche und „pop-out“ Suche. (A) Ergebnisse der Gruppenanalyse projiziert auf ein „Standardhirn“; (B) Posteriore und Lateralansicht der aufgefalteten Kortexoberfläche eines Probanden mit Aktivierung in LIP, PreCeS, CeSe, PostCeS, STS und FusG. (C) Ausschnitt aus dem PPC von drei weiteren Probanden mit individuellen Aktivierungen, die konsistent drei Subregionen (AIPS, PIPS, IPTO) einschließen (Beispiel aus Donner et al. 2001; Abkürzungen siehe Anhang).

Wir fanden bei allen Probanden signifikante Aktivierungen im FEF, im ventralen präzentralen Sulcus, und in den folgenden posterioren parietalen Arealen: i) im Sulcus postzentralis, ii) im posterioren und iii) anterioren Teil des intraparietalen Sulcus und iv) an der Kreuzung des intraparietalen und transversen occipitalen Sulcus (siehe Abb. 14). Die parietalen Aktivierungen waren räumlich getrennt und unterschieden sich durch die Amplitude des fMRT Signals. Dies spricht dafür, dass visuelle Selektionsmechanismen bei einer Verknüpfungssuche von mehreren Subregionen des PPC kontrolliert werden, und dass das FEF auch dann an dem Prozess der Zielselektion während einer Verknüpfungssuche partizipiert, wenn die Suche verdeckt abläuft (d.h. ohne Augenbewegungen). Die Ergebnisse implizieren, dass das Frontale Augenfeld nicht nur bei der visuomotorischen Interaktion bei der Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen, sondern auch bei der Kontrolle von verdeckten Aufmerksamkeitsverschiebungen involviert ist.

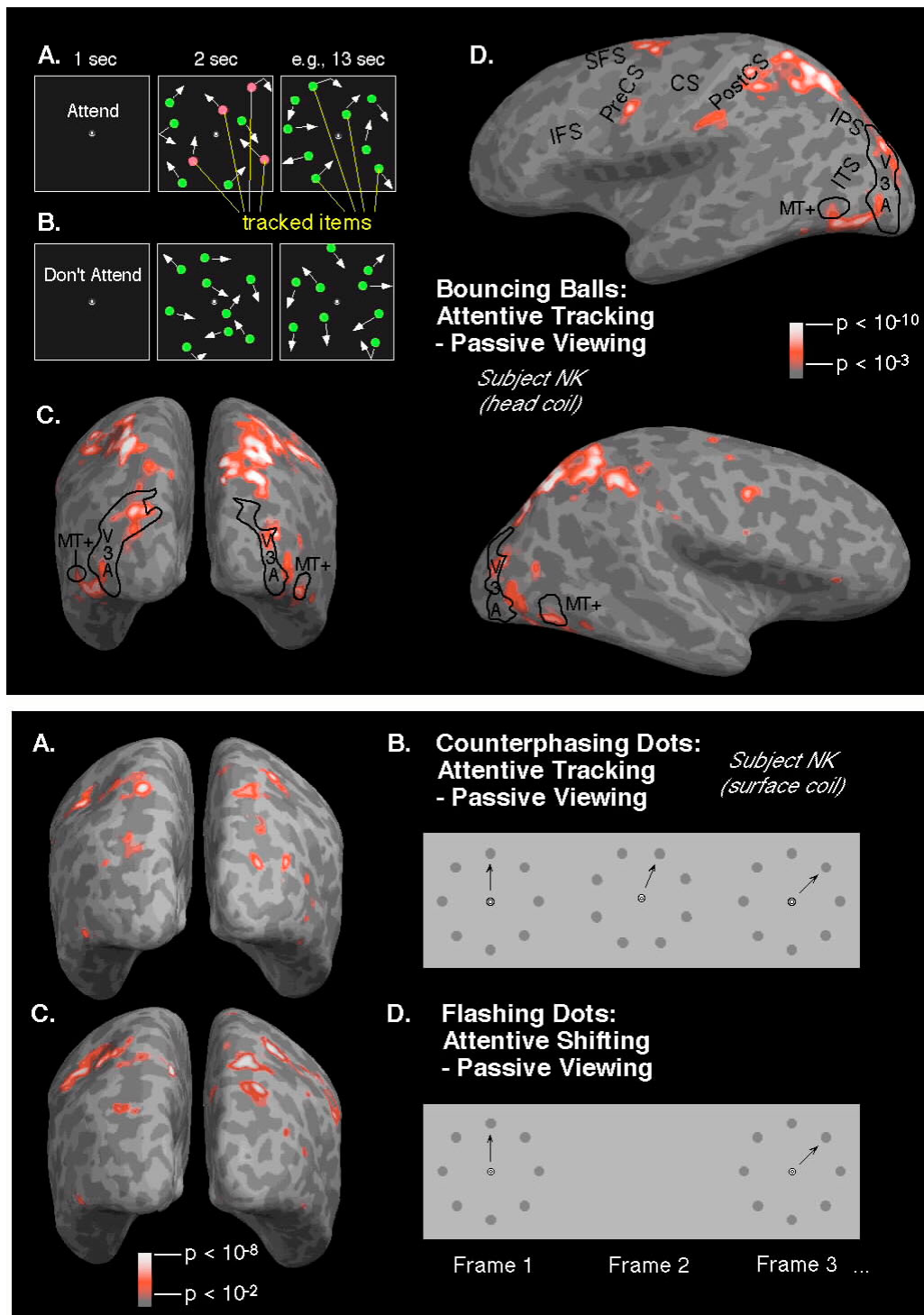
Bei Modellen, die eine parallel organisierte Verknüpfung von Merkmalen bei der Konjunktionssuche unterstellen (Duncan & Humphreys 1989, Desimone & Duncan, 1995), sollte die Beschreibung des Zielobjektes im Arbeitsgedächtnis nur mit der aktuellen Repräsentation von Objekten im okzipito-temporalen Pfades abgeglichen werden. Aufmerksamkeitsprozessen käme keine besondere Bedeutung zu. Demzufolge sollte man das neuronale Korrelat der Kontrollprozesse im ventrolateralen Anteil des präfrontalen Kortex und in Arealen des okzipito-temporalen Pfades erwarten (siehe 2.2.3.). Visuomotorische und raumverarbeitende Strukturen wie der PPC und das FEF würden in diesem Modell keine Rolle spielen (Desimone & Duncan 1995).

Im Gegensatz dazu postulieren die räumlich seriellen Modelle (siehe 2.2.3.) (Treisman & Gelade 1980, Treisman 1990, Wolfe 1994), dass in einer seriellen Stufe zunächst Raumkoordinaten selektiert werden, die der Positionen der Zielobjekte entsprechen und erst anschließend ein Merkmalsvergleich erfolgt. Hier käme dem PPC und dem FEF eine entscheidende Rolle bei der Verschiebung des Aufmerksamkeitsfokus zu. Unsere Daten unterstützen das Konzept einer räumlich seriellen visuellen Selektion von Zielreizen bei der Konjunktionssuche.

### Selektionsprozesse bei attentiver Folge bewegter Reize

Es wurden insgesamt 21 Probanden untersucht, von denen bei sieben Probanden die entscheidenden fMRT-Untersuchungen durchgeführt wurden. In der Hauptaufgabe wurden neun sich unabhängig voneinander bewegende Punkte präsentiert (siehe Abb. 15A, oben), von denen eine Teilgruppe aufmerksam verfolgt werden sollte, während gleichzeitig ein zentraler Punkt fixiert wurde. Die Aufgabe bestand darin, den Aufmerksamkeitsfokus und die Augenbewegungen voneinander zu dissoziieren und nur solche Zielreize zu verfolgen, die vorher kurz markiert waren, sich aber anschließend nicht mehr von den Distraktoren unterschieden. Die Aufgabe kann nur dann erfolgreich bewältigt werden, wenn man die von einander unabhängigen Zielreize zu einem Gesamtobjekt bindet. Augenbewegungsaufzeichnungen im MRT stellten sicher, dass die Probanden tatsächlich keine Augenfolgebewegungen durchführten. Varianten dieses Paradigmas und Veränderungen an einzelnen Stimulusparametern sind in der Originalarbeit ausführlicher geschildert (Culham et al. 1998).

Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass attentives Folgen der Reize zu einer Aktivierung im Posterioren Parietalen Kortex (Sulcus intraparietalis, Sulcus postcentralis Lobulus parietalis superior und präcuneus), im frontalen Kortex (FEF und präzentralen Sulcus) und in den Bewegungsarealen MT und MST führte (Abb. 15 C,D). Interessanterweise waren die Aktivierungsmuster bei attentiven Folgebewegungen und stetigen Aufmerksamkeitsverschiebungen sehr ähnlich (Vergleiche Abb. 15 oben und unten). Dies spricht dafür, dass der parietale Kortex nicht nur bei diskreten Aufmerksamkeitsverschiebungen, sondern auch bei gleitenden Aufmerksamkeitsverschiebungen involviert ist. Interessant ist auch, dass augenbewegungsinduzierte kortikale Aktivität ähnliche, aber nicht identische Aktivationsmuster produziert (Brandt et al. 1999). Obwohl also attentives Folgen eine eigene Leistung darstellt, die sich von stetigen Aufmerksamkeitsverschiebungen, sakkadischen und langsamen Augenfolgebewegungen unterscheidet gibt es eine überraschend große anatomische Überlappung zwischen diesen Prozessen. Die Areale des fronto-parietalen Netzwerkes scheinen also eher aufgabenübergreifende Funktionen zu haben, die trotz unterschiedlicher Paradigmen zu ähnlichen Aktivierungsmustern führen.



**Abb. 14:** Aktivierungsmuster eines Probanden bei „attentive tracking“ von visuellen Reizen mit gleitenden Bewegungen (oben) und diskreten Sprüngen (unten) (Beispiel aus Culham et al. 1998, Abkürzungen siehe Anhang).

### 3.4. Zerebrale Konnektivität im visuellen System

Brandt SA, Davis TL, Obrig H, Meyer B-U, Belliveau JW, Rosen BR, and Villringer A (1996) Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man. NeuroReport 7: 734-736.

Brandt SA, Brocke J, Röricht S, Ploner CJ, Villringer A, Meyer BU (2001) In Vivo examination of human visual system connectivity with transcranial electrical stimulation during functional magnetic resonance imaging prelim. Neuroimage (in press).

#### 3.4.1. Hintergrund und Fragestellungen

Wie in den vorangegangenen Kapiteln gezeigt, werden die funktionelle Neuroanatomie und Systemphysiologie des menschlichen Gehirns derzeit ganz wesentlich durch zwei komplementäre methodische Untersuchungsansätze geprägt. Erstens, von funktionell bildgebenden Verfahren (z.B. PET, fMRI), die bestimmte Hirnleistungen (Funktionen) mit einer anatomischen Struktur (z.B. Kortexarealen) in Beziehung setzten (z.B. Culham et al. 1998, Donner et al. 2000), und zweitens, von der transkraniellen Kortextstimulation, die durch Beeinflussung umschriebener neuronaler Strukturen Veränderungen von Hirnfunktionen induziert, wobei die resultierenden Verhaltensänderungen dann gemessen werden (3.2.1) (Brandt et al. 1998, Pascual-Leone, 2000).

Die Funktionsweise des Gehirns kann aber nicht allein durch die Zuordnung einer Funktion zu einer anatomischen Struktur erschlossen werden. Erst die Untersuchung der Interaktion mehrerer Strukturen eines neuronalen Verbundes erlaubt Rückschlüsse auf die Funktionsweise des Gehirns (Friston 1998). Das heißt, Verhalten ist immer das Ergebnis einer konzertierten Aktion mehrerer Areale und nie Ausdruck der Leistung eines einzelnen Areals. Diese Erkenntnis liegt dem Konzept „neuronaler Netzwerke“ zu Grunde (Grüsser & Landis 1991, S. 127-128). Im visuellen System und speziell in dieser Arbeit beziehen sich zum Beispiel alle funktionellen Modelle sensomotorischer Interaktion auf das beschriebene fronto-parietale Netzwerk. Während beim nicht-menschlichen Primaten die Faserverbindungen zwischen Arealen des neuronalen Netzwerkes invasiv durch



elektrophysiologische und Traceruntersuchungen verfolgt werden, ist diese Vorgehensweise beim Menschen obsolet. Derzeit gibt es auch kein vergleichbares nicht-invasives Verfahren, das die funktionell relevanten Faserverbindungen zwischen zwei oder mehr interagierenden Arealen beim Menschen auf einer neuronalen Ebene darstellen könnte.

Deshalb wird in den beiden folgenden Originalarbeiten der Versuch geschildert, auf einer systemischen Ebene zerebrale Konnektivität beim Menschen darzustellen. Der Grundgedanke ist, die transkranielle Kortextstimulation und die funktionelle Kernspintomographie so miteinander zu verbinden, dass Stimulation eines Kortextareals Ko-Aktivierungen in den funktionell verbundenen Arealen induziert, die dann als Gesamtaktivierungsmuster bildgebend dargestellt werden können.

Dafür müssen allerdings folgende methodische Voraussetzungen geschaffen werden:

1. Es muss unter den Bedingungen eines starken Magnetfeldes eine transkranielle Kortextstimulation durchgeführt werden und dabei
  - a) die Sicherheit des Probanden gewährleistet sein,
  - b) die Funktionsfähigkeit des Kortextstimulators erhalten bleiben,
  - c) die Messung der T2\* gewichteten MR-Bilder einwandfrei sein.

Ferner müssen folgende inhaltliche Voraussetzungen erfüllt sein:

2. Transkranielle Kortextstimulation sollte nicht nur fokal, sondern
  - a) auch distribuiert sein,
  - b) Ferneffekte sollten in funktionell assoziierten Arealen auftreten,
  - c) und sich als BOLD-Effekte im fMRT abbilden

In der ersten der beiden Arbeiten (Brandt et al. 1996) werden die methodischen Voraussetzungen in einer Machbarkeitsstudie untersucht. Diese Arbeit zeigt zum ersten Mal, dass simultan zur fMRT eine transkranielle Kortextstimulation möglich ist und fokale Aktivierungsänderungen als BOLD-Effekt nachgewiesen werden können. Andere Arbeitsgruppen haben seit 1997 ein ähnliches Ziel verfolgt. Sie kombinierten erfolgreich die PET und TMS und konnten ebenfalls lokale und sogar einige Ferneffekte bei Stimulation des Motorkortex (Fox et al. 1997) und des Parietallappens (Paus et al. 1997) bildgebend darstellen. Weitere Arbeitsgruppen (z.B. Shastri et al., 1999) beobachteten bei dem Versuch TMS und fMRT zu

kombinieren folgende z.T. gravierende Probleme. 1) Die Spule des Magnetstimulators konnte nicht beliebig positioniert werden, 2) sie bewegte sich unter dem Einfluss des starken Magnetfeldes im MRT, 3) sie induzierte Artefakte in den MR-Bildern und 4) in Einzelfällen platzte die Ummantelung der Spule. Im Gegensatz zu diesen Arbeitsgruppen verwenden wir zwar das räumlich hochauflösende fMRT (statt PET), allerdings in Kombination mit TES (transkranieller elektrischer Kortexstimulation), was sowohl wesentliche methodische als auch inhaltliche Vorteile bietet.

In der zweiten Arbeit (Brandt et al. 2001) wird dieses Vorgehen angewandt, um am Beispiel des visuellen Systems zerebrale Konnektivität zwischen primär visuellen, extrastriären, posterior parietalen, prämotorischen und präfrontalen Arealen bildgebend darzustellen. Damit tragen diese Arbeiten unmittelbar zu den Fragestellungen bei, die Gegenstand der vorangegangenen Kapitel waren.

### **3.4.2. Ergebnisse und Diskussion**

#### Machbarkeitsstudie

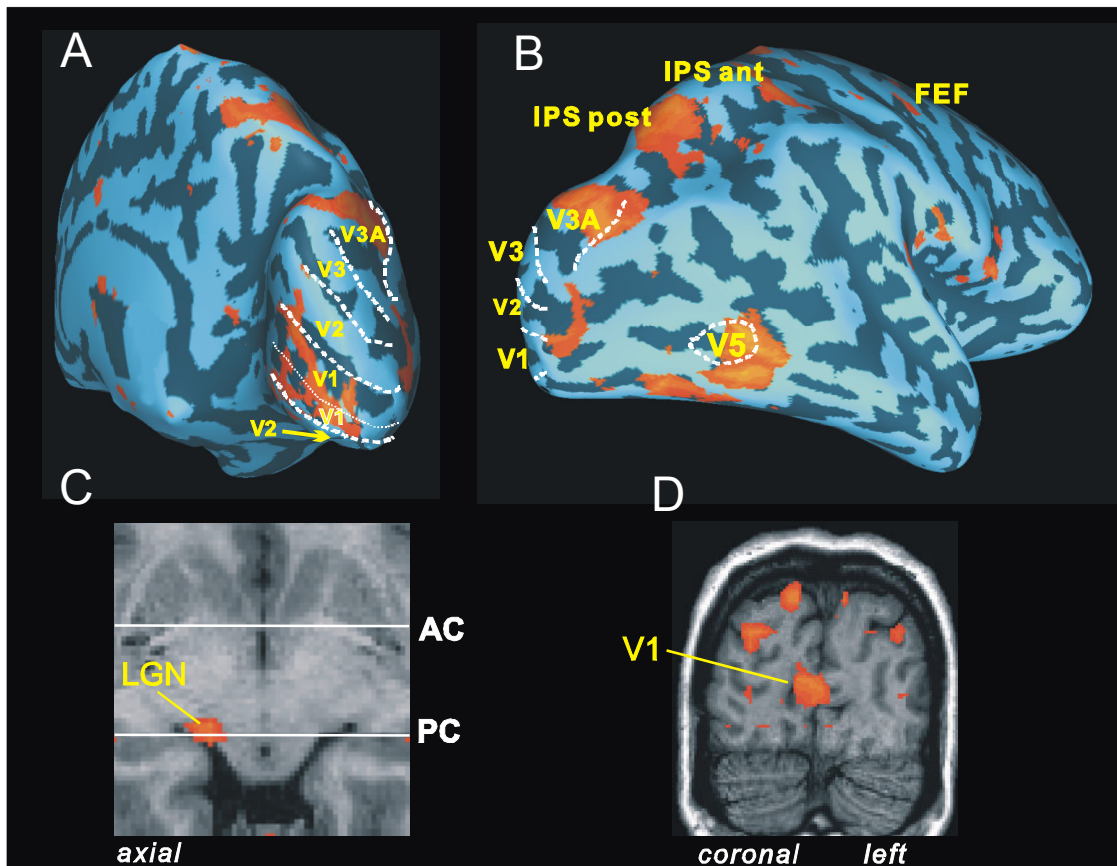
In einer Reihe von Pilotuntersuchungen am Phantom konnte zunächst gezeigt werden, dass 1) spezielle Goldelektroden frei beweglich an unterschiedlichen Stellen innerhalb der Kopfspule des MRT angebracht werden können, 2) die Goldelektroden sich im Magnetfeld nicht bewegen, 3) keine signifikanten Artefakte in den T2\* gewichteten MRT Bilder auftreten und 4) die Hochfrequenzimpulse des MRT keinen relevanten Stromfluss in den Elektroden oder zuführenden Kabeln induzieren. Somit war für alle wesentlichen Probleme, die bei einer Kombination von TMS und fMRT auftreten, durch die Anwendung der TES eine Lösung gefunden (Brandt et al. 1995). Mit TES erzielt man unter bestimmten Bedingungen, die die Anordnung von Anode und Kathode sowie die verwendeten Reizparameter betreffen, ganz ähnliche Reizeffekte wie bei TMS (Rothwell 1997, Brandt et al. 2001).

In der ersten Studie (Brandt et al. 1996) wurden deshalb bei gesunden Probanden die speziellen MR-tauglichen Goldelektroden auf dem Skalp über dem Handareal des primär motorischen Kortex der rechten Hemisphäre befestigt. Bei serieller TES (1 Hz, 10 s) zeigte das fMRT in T2\* gewichteten Bildern einen transienten Signalintensitätsanstieg in der grauen Substanz unter den Elektroden. Interessanterweise war die im fMRT sichtbare „Aktivierung“ fokaler als eine durch

eine physiologische Aktivierung (sequentielle Fingeroppositionsbewegung) induzierte Signalintensitätsänderung. Der Verlauf des MRT- Signals war zeitlich eng an die serielle TES gekoppelt und es fanden sich keine Hinweise für stimulusüberdauernde oder exzessive Blutflußänderungen. Damit konnte erstmals bildgebend gezeigt werden, dass die rTMS in Abhängigkeit von Reizdauer und Reizzahl eine zeitlich auf Sekunden begrenzte Aktivierung auslöst, die unter den verwendeten Stimulationsbedingungen eine räumliche Auflösung von etwa 4 cm<sup>2</sup> hatte.

### Kortexstimulation visueller Areale

Die zweite Untersuchung (Brandt et al. 2001) hatte zwei Hauptziele. Zum einen sollte die Beziehung zwischen Reizeffekt und Reizort am Beispiel der Auslösung kortikaler Phosphene bei Stimulation des okzipitalen Kortex untersucht werden. Zum anderen sollten mögliche Ferneffekte in anderen als dem stimulierten Areal systematisch erfasst werden, um zu prüfen, ob sie sich entlang bekannter kortiko-kortikaler Verbindungen entwickeln. Dabei machten wir uns die Ergebnisse früherer Untersuchungen mit der TMS über dem okzipitalen Kortex zu nutze. Meyer und Kollegen (1991) konnten zeigen, dass mit TMS über dem okzipitalen Kortex positionsabhängig Phosphene ausgelöst werden können, die im Gesichtsfeld kontralateral zur stimulierten Seite auftreten. Auch in späteren Untersuchungen mit kleineren, achtförmigen Spulen konnten zuverlässig Phosphene und z.T. auch Skotome ausgelöst werden. Es blieb allerdings unklar, welche anatomische Struktur als primärer Wirkort für die Auslösung von Phosphenwahrnehmungen fungierte (Ammasian 1998, Mark & Rudiak 1994, Kastner et al. 1998, Kammer 1998). In der folgenden Studie (Brandt et al. 2001) wurde deshalb in der Hauptbedingung der okzipitale Kortex der rechten Hemisphäre mit serieller TES (0,5 HZ, 16 s) mit einem latero-medial gerichteten Stromfluss etwa 4,5 cm oberhalb des Inions gereizt. In weiteren Bedingungen wurden begleitende somatosensorische Effekte kontrolliert und eine Kartierung der individuellen retinotopen und bewegungsspezialisierten visuellen Areale durchgeführt (s. 2.3.2).



**Abb. 15:** Transkranielle elektrische Stimulation (TES) über dem visuellen Kortex der rechten Hemisphäre während fMRT. Darstellung der aufgefalteten Kortexoberfläche (A,B) mit TES induzierter Aktivität unter der Stimulationselektrode in V3A und Koaktivierungen im Corpus geniculatum laterale (LGN), in V1 sowie in multiplen extrastriären, posterior parietalen und frontalen Arealen (Beispiel aus Brandt et al. 2001).

TES über dem visuellen Kortex führte erwartungsgemäß zur Wahrnehmung von Phosphenen in Form von hellen, weißen oder auch farbigen von foveal nach peripher ausstrahlenden Lichtblitzen im linken unteren Gesichtsfeldquadranten. Die simultan durchgeführte fMRT zeigte eine umschriebene BOLD-Antwort unter der Anode im extrastriären Kortex (V3A), in der oberen Kalkarinalippe von V1, im ipsilateralen Corpus geniculatum laterale (LGN), in mehreren extrastriären Rindenfeldern des parietalen und temporalen Kortex, sowie im Frontalen Augenfeld (FEF) und Präfrontalen Kortex (PFC) (s. Abb. 16 und Abb. 2 und 3 in Brandt et al. 2001). Dieses Aktivierungsmuster enthält genau die visuellen und visuomotorischen Areale, die durch die tierexperimentellen (s. 2.2.3.) und bildgebenden (s. 3.3.) Untersuchungen als zentrale Module des beschriebenen parieto-frontalen Netzwerkes identifiziert wurden. Außerdem weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Phosphene nicht

durch direkte Stimulation des primären visuellen Kortex, sondern vermutlich durch Aktivierung genikulosträrer Fasern, die im Marklager unter den Elektroden verlaufen, induziert werden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass fokale Kortexstimulation zu Ko-Aktivierungen innerhalb eines Netzwerkes aus Arealen mit engen funktionalen und anatomischen Verbindungen führt. So gesehen können wir durch artifizielle Reizung eines Kortexareals die Endpunkte der Faserverbindungen eines kortikalen Netzwerkes bildgebend darstellen. In Anbetracht der schwierigen Ausgangsbedingungen (eingeschränkte Untersuchbarkeit des menschlichen Gehirns in vivo) handelt es sich um einen ersten Schritt, um mit nicht-invasiven Methoden zerebrale Konnektivität beim Menschen untersuchen zu können. In weiteren Untersuchungen (Brandt et al. 2001a) konnte außerdem gezeigt werden, dass TES über dem motorischen Kortex zu Ko-Aktivierungen in Arealen führt (SMA, kontralaterales M1, Basalganglien), die enge funktionelle und anatomische Verbindungen zum primär motorischen Kortex unterhalten.

## 4. Originalarbeiten

### 4.1. Visuelle Vorstellung

*Brandt SA, and Stark LW (1997) Spontaneous eye movements during visual imagery reflect the content of the visual scene. J Cogn Neurosci 9: 27-38.*

## 4.2. Visuelles Arbeitsgedächtnis

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Leistner S, Villringer A (1998) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. *Exp Brain Res* 118: 197-205.

Ploner CJ, Ostendorf F, Brandt SA, Gaymard B, Rivaud-Perchoux S, Ploner M, Villringer A & Pierrot-Deseiligny C (2001). Behavioral relevance modulates access to spatial working memory in humans. *Eur J Neurosci* 13: 357-363.

### 4.3. Selektive visuelle Aufmerksamkeit

*Donner T, Kettermann A, Diesch E, Ostendorf F, Villringer A, and Brandt SA (2000)  
Involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual  
selection during conjunction search. Eur J Neurosci 12: 3407-3414.*

*Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, Kanwisher NG, Dale AM and Tootell RBH (1998)  
Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. J Neurophysiol  
80 (5): 2657- 2670.*

*(Farbabbildungen siehe auch Seiten 39 und 42)*



#### 4.4. Cerebrale Konnektivität im visuellen Systems

Brandt SA, Davis TL, Obrig H, Meyer B-U, Belliveau JW, Rosen BR, and Villringer A (1996) Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man. *NeuroReport* 7: 734-736.

Brandt SA, Brocke J, Röricht S, Ploner CJ, Villringer A, Meyer BU (2001) In Vivo examination of human visual system connectivity with transcranial electrical stimulation during functional magnetic resonance imaging prelim. *Neuroimage* 14: 366-375.

(Farbabbildungen siehe auch Seite 47)

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Habilitationsschrift wird eine Serie systemphysiologischer Untersuchungen zusammengefasst, die sich mit höheren visuellen Funktionen beim Menschen befassen. Sie basieren auf der Erkenntnis, dass visuelle räumliche Information für planvolles Handeln nur dann sinnvoll genutzt werden kann, wenn sie in einem Kurzzeitspeicher manipuliert werden kann, in dem wichtige Zielobjekte durch Aufmerksamkeitszuwendung selektiert werden können, um dann motorischen Prozessen zu Verfügung gestellt zu werden. Dies setzt eine Integration von visuellen, mnestischen, attentionalen und motorischen Verarbeitungsprozessen voraus. Auf Grund von Einzelzelleableitungen und Läsionsstudien beim Tier, sowie neurologischen und bildgebenden Untersuchungen beim Menschen vermuten wir, dass diese Gesamtleistung durch ein „multimodulares Netzwerk“ realisiert wird, an dem mindestens drei kortikale Zentren beteiligt sind: Der Posteriole Parietale Kortex (PPC) für die sensorische Repräsentation des extrapersonellen Raumes, der Dorsolaterale Präfrontale Kortex (DLPFC) für die zeitliche und räumliche Organisation der Antwort und das Frontale Augenfeld (FEF) für die Planung und Durchführung zielgerichteter Augenbewegungen.

Die hier vorgelegten Originalarbeiten beschäftigen sich mit den strukturellen und funktionellen Grundlagen entscheidender Teilprozesse, wie der selektiven visuellen Aufmerksamkeit und dem visuo-spatialen Arbeitsgedächtnis. Ausgangspunkt sind dabei kognitionspsychologische Modellvorstellungen über die Integration von Sensorik und Motorik. Mit Hilfe von Augenbewegungsmessungen, Kortexstimulation und funktioneller Kernspintomographie und unter Ausnutzung komplementärer methodischer Ansätze werden die kortikalen Strukturen und physiologischen Mechanismen untersucht, die sich einer rein psychophysischen Betrachtung entziehen.

Es konnte erstmals gezeigt werden, dass Augenbewegungen während der **visuellen Vorstellung** explorierenden Augenbewegungen bei der Wahrnehmung entsprechen. Dies entspricht der Voraussage, dass Augenbewegungen bei visueller Vorstellung Ausdruck eines konstruktiven Prozesses der aufmerksamkeitsgesteuerten sensomotorischen Integration von Teilbildern und deren Position im Raum sind.

Dabei sind Augenbewegungen ein quantifizierbarer, physiologischer Parameter, mit dem zeitliche und spatiale Aspekte der visuellen Vorstellung untersucht werden können. Visuelle Vorstellung wurde hier im Rahmen einer Kurzzeitgedächtnisaufgabe untersucht, die sowohl ein visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis als auch gerichtete räumliche Aufmerksamkeit voraussetzt. Es wurde vorgeschlagen, dass die visuelle Vorstellung als ein konstruktiver Prozess zu verstehen sei, der unter Beteiligung des Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (Arbeitsgedächtnis) und parietaler (Raumwahrnehmung) und temporaler visueller Areale (Objektwahrnehmung) einzelne Teilbilder zu einem Vorstellungsbild zusammensetzt.

In weiteren Studien untersuchten wir zeitliche, strukturelle und behaviorale Aspekte des **visuellen Arbeitsgedächtnisses**. Wir konnten zeigen, dass das visuelle Arbeitsgedächtnis beim Menschen durch ein Netzwerk kortikaler Areale kontrolliert wird, das unter anderem den PPC und den DLPFC umfasst. Erstmals wurde die selektive Störbarkeit dieser Areale durch transkranielle Kortexstimulation demonstriert. Es zeigte sich überdies, dass innerhalb dieses Netzwerkes die genannten Areale verschiedene kognitive Partialfunktionen wahrnehmen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Gesamtprozesses wichtig sind. Außerdem zeigten Verhaltensexperimente, dass das visuelle Arbeitsgedächtnis beim Menschen selektiv die Wahrnehmungsinhalte repräsentiert, die für aktuelle Entscheidungen relevant sind. Der Zugang verhaltensirrelevanter Informationen zum visuellen Arbeitsgedächtnis wird offenbar durch effiziente aufmerksamskeitsgesteuerte Filtermechanismen verhindert. Hier wurde die enge Verzahnung von Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sichtbar, die beim Patienten mit umschriebenen kortikalen Läsionen zu Störungen führt, bei denen nie die eine Funktion ohne die andere beeinträchtigt zu sein scheint.

Funktionell-kernspintomographische Untersuchungen hatten zum Ziel, die anatomischen Strukturen zu identifizieren, die bei bestimmten Formen der **selektiven visuellen Aufmerksamkeit** und des attentionalen Folgens („attentive tracking“) relevant sind. Auch hier waren durch tierexperimentelle, sowie neurologische und bildgebende Untersuchungen beim Menschen, Strukturen des fronto-parietalen Netzwerkes als entscheidende Funktionsträger vermutet worden.

Insbesondere sollte die Rolle des Frontalen Augenfeldes (FEF) und des Posterioren Parietalen Kortex (PPC) in Paradigmen untersucht werden, in denen Augenbewegungen durch Fixation unterdrückt waren. Bei konstanten perzeptuellen Bedingungen konnten so die attentionalen Mechanismen isoliert werden, die bewegte oder statische Zielreize aus irrelevanten Distraktoren auswählen. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass das FEF bei der visuellen Selektion im Rahmen einer visuellen Suchaufgabe mit Merkmalsverknüpfung, sowie auch bei „attentive tracking“ (ohne Augenbewegungen) aktiviert wird. Ferner konnten im PPC drei Subregionen identifiziert werden, die auf Grund differentieller Aktivierungsniveaus vermutlich abgrenzbaren funktionellen Arealen entsprechen. Die Experimente zeigen damit, dass das FEF beim Menschen nicht nur für die Kontrolle von Augenbewegungen, sondern auch für Prozesse der Aufmerksamkeitssteuerung verantwortlich ist, und dass der PPC entgegen bestimmten kognitionspsychologischen Modellvorstellungen eine aktive Rolle bei der visuellen Suche mit Merkmalsverknüpfung spielt.

Im letzten Teil der Arbeit wird der Versuch geschildert, visuelle Kortexareale als Teil eines okzipito-parieto-frontalen Netzwerkverbundes von Arealen darzustellen. Mit artifizieller Reizung des visuellen Kortex durch transkranielle Kortexstimulation und gleichzeitiger fMRT, gelang es uns neben einer lokalen BOLD-Antwort auch Ferneffekte in visuellen und visuo-motorischen Arealen zu induzieren. Die beteiligten anatomischen Strukturen entsprechen genau jenen, für die auf Grund von tierexperimentellen Untersuchungen starke anatomische und funktionell relevante Verbindungen unterstellt werden können. Dies ist ein erster Schritt, um beim Menschen mit nicht-invasiven Methoden zerebrale Konnektivität untersuchen zu können.

Die Erforschung von Struktur- und Funktionsbeziehungen höherer Leistungen des Sehsystems haben eine klinische Relevanz für die topische Diagnostik und Rehabilitation umschriebener Hirnläsionen. Kennt man den Ort der Läsion, so bestimmt das die Auswahl neuropsychologischer Testverfahren, oder sind andererseits die spezifischen Funktionsstörungen bekannt, so weist das auf die beteiligten kortikalen Areale hin.

## 6. Literatur

1. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L (1998) Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol* 15: 288-304.
2. Andersen RA, Brotchie PR, Mazzoni P (1992) Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr Opin Neurobiol* 2: 840-846.
3. Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J (1997) Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20: 303-330.
4. Andersen RA, Gnadt JW (1989) Posterior parietal cortex. *Rev Oculomot Res* 3: 315-335.
5. Andersen RA, Bracewell RM, Barash S, Gnadt JW, Fogassi L (1990) Eye position effects on visual, memory, and saccade-related activity in areas LIP and 7a of macaque. *J Neurosci* 10: 1176-1196.
6. Andreasen NC (1994) The mechanisms of schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 4: 245-251.
7. Baddeley A (1986) Working memory. Oxford University Press, New York.
8. Baddeley A (1996) The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13468-13472.
9. Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working memory. In: Dornic S (ed) Recent advances in learning and motivation. Vol. VIII. Academic Press, New York.
10. Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H (1991) The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* 114: 2521-2542.
11. Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA (1991a) Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. I. Temporal properties; comparison with area 7a. *J Neurophysiol* 66:
12. Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA (1991b) Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. II. Spatial properties. *J Neurophysiol* 66: 1109-1124.
13. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 11: 1106-1107.

14. Barrash J, Damasio H, Adolphs R, Tranel D (2000) The neuroanatomical correlates of route learning impairment. *Neuropsychologia* 38: 820-836.
15. Belliveau JW, Kennedy DN, McKnistry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254: 716-719.
16. Benecke R, Knur R (1992) Encephalomyelitis disseminata. *In: Meyer B-U (Hrsg.) Die Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung.* Springer, Heidelberg.
17. Bichot NP, Schall JD (1999) Effects of similarity and history on neural mechanisms of visual selection. *Nat Neurosci* 2: 549-554.
18. Blasdel GG, Lund JS (1983) Termination of afferent axons in macaque striate cortex. *J Neuroscience* 3: 1389-1413.
19. Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ (1996) Linear system analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 16: 4207-4221.
20. Brandt SA, Davis T, Obrig H, Meyer B-U, Belliveau JW, Rosen BR, Villringer A (1995) Assessment of localized brain activation elicited by transcranial electrical stimulation using functional magnetic resonance imaging. *In: Brandt Th, Bötzel K, Danek A (eds) Current Approaches to Brain Structure and Function: Hirnfunktion und Bildgebung.* Thieme, Stuttgart.
21. Brandt SA, Ploner CJ, Leistner S, Meyer B-U, Müller B, Villringer A (1995a) Repetitive transcranial magnetic stimulation over the prefrontal lobe impairs latencies and accuracies of memory guided saccades. *J Neurology* 242: 19.
22. Brandt SA, Davis TL, Obrig H, Meyer B-U, Belliveau JW, Rosen BR, Villringer A (1996) Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man. *NeuroReport* 7: 734-736.
23. Brandt SA, and Stark LW (1997) Spontaneous eye movements during visual imagery reflect the content of the visual scene. *J Cogn Neurosci* 9: 27-38.
24. Brandt SA, Ploner CJ and Meyer BU (1997a) Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 68: 778-784

25. Brandt SA, Dale AM, Wenzel R, Culham JC, Mendola JD, Tootell RBH (1997b) Sensory, motor and attentional components of eye movement induced cortex activation revealed by fMRI. *Proc Soc Neurosci Abstr* 23: 864.10.
26. Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Leistner S and Villringer A (1998) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. *Exp Brain Res* 118: 197-205.
27. Brandt SA (1998a) Abnormalities: The diseased brain. S. 88 -108. In: Kettenmann und Rudolph (Hrsg.) *Brains for Berlin: Text zur Ausstellung anlässlich des Europäischen Forums der Neurowissenschaften*. Bartos Druck, Berlin.
28. Brandt SA, Takahashi T, Reppas JB, Wenzel R, Villringer A, Dale AM, Tootell RBH (1999) Sensory and motor components of smooth pursuit eye movements in extrastriate cortex. p 212-221 In: Becker W, Deubel H, Mergner T (eds) *Current Oculomotor Research: Physiological and Psychological Aspects*, Plenum Press, New York.
29. Brandt SA, Brocke J, Rörich S, Ploner CJ, Villringer A, Meyer BU (2001) In Vivo examination of human visual system connectivity with transcranial electrical stimulation during functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 14: 366-375.
30. Brandt SA, Meyer BU, Brocke J, Rörich S, Ploner C.J., Rothwell J. (2001a) In vivo examination of human motor system connectivity with transcranial electrical stimulation during functional magnetic resonance imaging. *Neurology* (submitted)
31. Brodmann K (1909) *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaus*. Barth, Leipzig.
32. Bruce CJ, Goldberg ME (1985) Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol* 53: 603-635.
33. Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL (1981) Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *J Neurophysiol* 46: 755-772.
34. Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1998) Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol* 79: 2919-2940.

35. Chafee MV, Goldman-Rakic PS (2000) Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. *J Neurophysiol* 83: 1550-1566.
36. Chelazzi L (1999) Serial attention mechanisms in visual search: A critical look at the evidence. *Psychol Res* 62: 195-219.
37. Colby C, Duhamel JR, Goldberg ME (1996) Visual, presaccadic and cognitive activation of single neurons in the lateral intraparietal area. *J Neurophysiol* 76: 2841-2852.
38. Colby CL, Goldberg ME (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 319-349.
39. Corbetta M, Shulman GL, Miezin FM, Petersen SE (1995) Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science* 270: 802-805.
40. Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL (1998) A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21: 761-773.
41. Cramon DY von, Kerkhoff G, Mai N, Matthes-vonCramon G, Schuri U, Ziegler W (1993) . Neuropsychologische Rehabilitation. *In: Brandt T, Dichgans J, Diener HC (Hrsg.) Therapie und Verlauf Neurologischer Erkrankungen.* Kohlhammer, Stuttgart.
42. Critchley M. (1953) *The Parietal Lobes.* Hafner Press, New York.
43. Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, Kanwisher NG, Dale AM and Tootell RBH (1998) Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. *J Neurophysiol* 80: 2657-2670
44. Dale AM, Sereno MI (1993) Improved localization of cortical activity by combined EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *J Cognitive Neurosci* 5: 162-176.
45. De Renzi E, Colombo A, Faglioni P, Gilbertoni M (1982) Conjugate gaze paresis in stroke patients with unilateral damage. An unexpected instance of hemispheric asymmetry. *Arch Neurol* 39: 482-486.
46. Desimone R, Duncan J (1995) Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18: 193-222.



47. Desimone R (1996) Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13494-13499.
48. De Monasterio FM (1978) Properties of ganglion cells with atypical receptive-field organization in retina of macaques. *J Neurophysiol* 41: 1435-1449.
49. DeYoe EA, Van Essen DC (1985) Segregation of efferent connections and receptive field properties in visual area V2 of the macaque. *Nature* 317: 58-61.
50. DeYoe EA, Bandettini P, Neitz J, Miller D, and Winans P (1994) Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *J Neurosci Methods* 54: 171-187.
51. Donner T, Kettermann A, Diesch E, Ostendorf F, Villringer A, and Brandt SA (2000) involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual selection during conjunction search. *Eur J Neurosci* 12: 3407-3414.
52. Donner T, Kettermann A, Diesch E, Villringer A and Brandt SA (2001) Posterior parietal cortex contributes to visual feature identification. *NeuroImage* (in revision) .
53. Duncan J, Humphreys GW (1989) Visual search and stimulus similarity. *Psychol Rev* 96: 433-458.
54. Duncan J, Owen AM (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23: 475-483.
55. Edgley SA, Lemon RN (1999) Perspectives: Experiments using transcranial magnetic brain stimulation in man could reveal important new mechanisms in motor control. *J Physiol* 521: 3.
56. Engel SA, Glover GH, and Wandell BA (1997) Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. *Cereb Cortex* 7: 181-192.
57. Eppstein R, Harris A, Stanley D, Kanwisher N (1999) The parahippocampal place area: Recognition, navigation, or encoding? *Neuron* 23: 115-125.
58. Foerster O (1929) Beiträge zur Pathophysiologie der Sehbahn und Sehsphäre. *J Psychol Neurol* 39: 463-485.
59. Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hänicke W (1992) Dynamic MRI of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 2: 501-505.

60. Fitzpatrick D, Itoh K, Diamond IT (1983) The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Neurosci* 3: 673-702.
61. Friston KJ (1998) Imaging neuroscience: Principles or maps? *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 796-802.
62. Fritsch G, Hitzig E (1870) Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 37: 300-332.
63. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P (1997) Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *NeuroReport* 8: 2787-2791.
64. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1989) Mnemonic coding of space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61: 331-349.
65. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1990) Visuospatial coding in primate prefrontal cortex revealed by oculomotor paradigms. *J Neurophysiol* 63: 814-831.
66. Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1993a) Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed response performance: Evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci* 13: 1479-1497.
67. Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1993b) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed antisaccade task. *Nature* 365: 753-756.
68. Fuster JM, Alexander GE (1971) Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173: 652-654.
69. Fuster JM (1973) Unit activity in prefrontal cortex during delayed response performance: Neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol* 36: 61-78.
70. Fuster JM (1989) *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. 2nd Ed. Raven Press, New York
71. Fuster JM (1995) *Memory in the cerebral cortex. An empirical approach to neural networks in the human and non-human primate*. MIT Press, Cambridge MA.
72. Gazzaniga W (1995) Preface. *The Cognitive Neurosciences*. MIT Press, Cambridge, MA, USA.
73. Geddes LA (1987) Optimal stimulus duration for extracranial cortical stimulation. *Neurosurgery* 20: 94-99.

74. Goebel R, Khorram SD, Muckli L, Hacker H, Singer W (1998) . The constructive nature of vision: direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery. *Eur J Neurosci* 10: 1563-1573.
75. Goldberg ME, Segraves MA (1989) The visual and frontal cortices. In: Wurtz RH, Goldberg ME (eds.) *Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. Elsevier, Amsterdam.
76. Goldman-Rakic PS, Selemon LD, Schwartz ML (1984) Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *J Neuroscience* 12: 719-743.
77. Goldman-Rakic PS (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13473-13480.
78. Goldman-Rakic PS (1999) The physiological approach: Functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46: 650-661.
79. Goodale MA, Milner AD (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15: 20-25.
80. Grüsser O-J, Landis T (1991) Visual agnosias and other disturbances of visual perception and cognition. Macmillian Press, London.
81. Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406: 147-150.
82. Haxby JV, Petit L, Ungerleider LG, Courtney SM (2000) Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage* 11: 145-156.
83. Heeger DJ, Huk A, Geisler WS, Albrecht D (2000) Spikes versus BOLD: What does neuroimaging tell us about neuronal activity? *Nat Neurosci* 3: 631-633.
84. Heilman KM, Watson RT, Valenstein E (1993) Neglect and related disorders. In: Heilman KM, Valenstein E (eds.) *Clinical Neuropsychology*. Oxford University Press, New York.
85. Heilman KM, Watson RT, Valenstein E (1997) Neglect: Clinical and anatomic aspects, in Feinberg TE and Farah MJ (eds.) *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. McGraw-Hill, New York.

86. Hodgson TL, Dittrich WH, Henderson L, Kennard C (1999) Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 37: 927-938.
87. Holdorff B, Winau R (Hrsg.) (2001) *Geschichte der Neurologie in Berlin*. DeGruyter, Berlin.
88. Hubel DH, Wiesel T (1977) Functional architecture of macaque monkey cortex. *Proc RI Soc Lond* 198: 1-58.
89. Hume D (1969) *A Treatise in Human Nature*, Pelican Books, Baltimore.
90. Hyvarinen J (1982) *The Parietal Cortex of Monkey and Man*. Berlin: Springer-Verlag
91. Ingram DA, Swash M (1987) Central motor conduction is abnormal in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 159-166.
92. Kammer T (1998) Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe: their topographic relationship. *Neuropsychologia* 37: 191-198.
93. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997) The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialised for face perception. *J Neurosci* 17: 4302-4311.
94. Kastner, S., Demmer, I., and Ziemann, U. 1998. Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over human occipital pole. *Exp. Brain Res.* 118: 19-26.
95. Kerkhoff (1990) Diagnostik und Therapie visueller Raumwahrnehmungsstörungen. *Praxis Ergotherapie* 3: 268-273.
96. Kleist K (1934) *Gehirnpathologie*. Barth, Leipzig.
97. Kölmel HW (1988) *Die homonymen Hemianopsien*. Springer-Verlag, *Berlin*.
98. Krause F (1924) Die Sehbahn in chirurgischer Beziehung und faradischer Reizung des Sehzentrums. *Klin Wschr* 3: 1260-1265.
99. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weiskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Rosen BR, Brady TJ (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5675-5679.

100. LaBerge D (1995) Computational and anatomical models selective attention in object identification. In: Gazzaniga MS (ed.) *The Cognitive Neurosciences*. MIT Press, Cambridge, MA.
101. Leventhal AG, Rodieck RW, Dreher B (1981) Retinal ganglion cell classes in old-world monkey: morphology and central projections. *Science*: 213: 1139-1142.
102. Livingstone M, Hubel D (1988) Segregation of form, color, movement, and depth: Anatomy, physiology, and perception. *Science* 240: 740-749.
103. Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gander S (1999) Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiat* 156: 946-8.
104. Lynch JC (1980) The functional organization of posterior parietal association cortex. *Behav Brain Sci* 3: 485-534.
105. Maertens de Noordhout A, Remacke JP, Pepin JL, Born JD, Delwaide PJ (1991) Magnetic stimulation of the motor cortex in cervical spine stenosis. *Neurology* 41: 75-80.
106. Marg E, Rudiak D (1994) Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Optom. Vis. Sci.* 71:
107. Maunsell JHR, Newsome WT (1987) Visual Processing in monkey extrastriate cortex. *Ann Rev Neurosci* 10: 363-401.
108. Mesulam MM (1981) A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 10: 309-315.
109. Mesulam MM (1990) Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann Neurol* 28: 597-613.
110. Meyer B-U (Hrsg.) (1992) *Die Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung*. Springer, Heidelberg.
111. Meyer B-U, Diehl R, Steinmetz H, Britton TC, Benecke R (1991) Magnetic stimuli applied over motor and visual cortex: influence of coil position and field polarity on motor responses, phosphenes, and eye movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43: 121-34.

112. Meyer BU, Roericht S, Niehaus L and Brandt SA (1997) Repetitive transkranielle magnetische Stimulation der Grosshirnrinde. *Z EEG-EMG* 28: 254-261.
113. Merton PA und Morton MT (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285: 227.
114. Miller EK (1999) The prefrontal cortex: Complex neural properties for complex behavior. *Neuron* 22: 15-17.
115. Mishkin M, Ungerleider LG, Macko KA (1983) Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends Neurosci* 6: 414-414.
116. Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C (1975) Posterior parietal cortex of the monkey: command functions for operation within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38: 871-908.
117. Munk H (1878) Weitere Mitteilungen zur Physiologie der Grosshirnrinde. *Arch Anat Physiol* 2: 161-178.
118. Neisser U (1967) *Cognitive Psychology*, Appleton-Century-Crofts, New York.
119. Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H (1988) Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. 2. Differentiation of retinal from extra retinal inputs. *J Neurophysiol* 60: 604-620.
120. Noton D, Stark LW (1971) Scanpath in eye movements during perception. *Science* 171: 308-311.
121. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellerman JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5951-5955.
122. O'Craven KM, Rosen BR, Kwong KK, Treisman A, Savoy RL (1997) Voluntary attention modulates fMRI activity in human MT- MST. *Neuron* 18: 591-598.
123. O'Sullivan EP, Jenkins H, Henderson L, Kennard C, Brooks DJ (1995) The functional anatomy of remembered saccades: a PET study. *NeuroReport* 6: 2141-2144.
124. Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M (1998) Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 7721-7726.

125. Parasuraman R und Greenwood PM (1998) Selective attention in aging and dementia. In: Parasuraman R (ed.) The attentive brain. MIT Press, Cambridge, MA.
126. Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J (2000) Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 10: 232-237.
127. Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 55: 105-116.
128. Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS (1995) Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 52: 821-828.
129. Paus T (1996) Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia* 34: 475-483.
130. Penfield W, Rasmussen T (1952) The Cerebral Cortex of Man. Maximilian, New York.
131. Perry RJ, Hodges JR (1999) Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 122: 383-404.
132. Perry VH, Oehler R, Cowey A (1984) Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1101-1123.
133. Ploner CJ, Ostendorf F, Brandt SA, Gaymard BM, Rivaud-Péchoix S, Ploner M, Villringer A, Pierrot-Deseilligny C (2001) Behavioural relevance modulates access to spatial working memory in humans. *Eur J Neurosci* 13: 357-363
134. Posner MI, Raichle ME (1994) Images of Mind. New York, Freeman.
135. Posner MI, Dehaene S (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci* 17: 75-79.
136. Posner MI, Petersen SE (1990) The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13: 25-42.
137. Quintana J, Fuster JM (1999) From perception to action: Temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex* 9: 213-221.
138. Rafal R, Robertson L (1995) The neurology of visual attention. In: Gazzaniga W (ed.) The cognitive neurosciences. MIT Press, Cambridge, MA, USA.

139. Rainer G, Asaad WF, Miller EK (1998) Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature* 393: 577-579.
140. Rees G, Friston K, Koch C (2000) A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nat Neurosci* 3: 716-723.
141. Reynolds JH, Desimone R (1999) The role of neural mechanisms of attention in solving the binding problem. *Neuron* 24: 19-29.
142. Rothwell J (1998) Editorial: Transcranial magnetic stimulation. *Brain* 121: 397-398.
143. Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74: 113-22.
144. Ruddock KH (1991) Visual search in dyslexia. In: Cronly-Dillon JR, Stein JF (Hrsg.) *Vision and Visual Dyslexia* Vol. 13: 58-83. Macmillan Press, London.
145. Saito H, Yukie M, Tanaka K, Hikosaka K, Fukada Y, Iwai E (1986) Integration of direction signals of image motion in the superior temporal sulcus of the macaque monkey. *J Neurosci* 6: 145-157.
146. Sakata H, Shibutani H, Ito Y, Tsurugai K. (1986) Parietal cortical neurons responding to rotary movement of visual stimulus in space. *Exp Brain Res* 61: 658-663.
147. Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, Rosen BR, Tootell RB (1995) Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268: 889-893.
148. Schall JD, Thompson KG (1999) Neural selection and control of visually guided eye movements. *Annu Rev Neurosci* 22: 241-259.
149. Shallice T, Warrington EK (1977) The possible role of selective attention in acquired dyslexia. *Neuropsychologia* 5: 31-41.
150. Schiller PH, Malpeli JG (1977) Properties and retinal projections of monkey retinal ganglion cells. *J Neurophysiol* 40: 428-445.
151. Schiller PH, Logothetis NL, Charles ER (1990) Role of color-opponent and broad-band channels in vision. *Vis Neurosci* 5: 321-346.



152. Schmierer K, Niehaus L, Roricht S, Meyer BU (2000) Conduction deficits of callosal fibres in early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 633-638.
153. Shastri A, George MS, Bohning DE (1999) Performance of a system for interleaving transcranial magnetic stimulation with steady-state magnetic resonance imaging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 51: 55-64.
154. Shapley R (1990) Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Annu Rev Psychol* 41: 635-658.
155. Stoerig P, Brandt SA (1993) The visual system and levels of perception: Properties of neuromental organization. *Theor Med* 14: 117-135.
156. Sweeney JA, Mintun MA, Kwee S, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR (1996) Positron emission tomography of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J Neurophysiol* 75: 454-468.
157. Tanaka K (1997) Mechanisms of visual object recognition: monkey and human studies. *Curr Opin Neurobiol* 7: 523-529.
158. Thier P, Erickson RG (1992) Responses of visual tracking neurons from cortical area MSTd to visual, eye, and head motion. *Eur J Neurosci* 4: 539-553.
159. Thompson KG, Hanes DP, Bichot NP, Schall JD (1996) Perceptual and motor processing stages identified in the activity of macaque frontal eye field neurons during visual search. *J Neurophysiol* 76: 4040-4055.
160. Thompson KG, Bichot NP, Schall JD (1997) Dissociation of visual discrimination from saccade programming in macaque frontal eye field. *J Neurophysiol* 77: 1046-1050.
161. Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK (1982) Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta* 714: 265-270.
162. Tobias PV (1995) . Hominid evolution. Past, present and future. Liss, New York.
163. Tootell RBH, Hamilton SL (1998) Functional anatomy of the second visual area (V2 in the macaque.) *J Neurosci* 9: 2620-2644.

164. Tootell RB, Reppas JB, Kwong KK, Malach R, Born RT, Brady TJ, Rosen BR, and Belliveau JW (1995) Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 15: 3215-3230.
165. Tootell RB, Dale AM, Sereno MI, Malach R (1996) New images from the human visual cortex. *Trends Neurosci* 19: 481-489.
166. Tootell RBH, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, Sereno MI, Dale AM (1997) Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J. Neurosci.* 17: 7060-7078.
167. Treisman AM und Gelade G (1980) A feature-integration theory of attention. *Cognit Psychol* 12: 97-136.
168. Treisman AM (1988) Features and objects: the fourteenth bartlett memorial lecture. *Q J Exp Psychol* 40A: 201-237.
169. Treisman AM (1993) The perception of features and objects. In: Baddeley A, Weiskrantz L (eds.) *Attention: Selection, Awareness, and Control*. Clarendon, Oxford. S. 5-35.
170. Treue S, Maunsell JHR (1996) Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature* 382: 539-541.
171. Ungerleider LG, Desimone R. (1986b) Cortical connections of visual area MT in the macaque. *J Comp Neurol* 248: 190-222.
172. Ungerleider L, Courtney SM und Haxby JV (1998) A neural system for human visual working memory. *Proc Nat Acad Sci USA* 95: 838-890.
173. Ungerleider LG und Haxby JV (1994) 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 4: 157-165.
174. Ungerleider LG (1995) Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science* 270: 769-775.
175. Valdois S, Gerard C, Vanault P, Dugas M (1995) Peripheral developmental dyslexia: a visual attentional account? *Cognit Neuropsychol* 12: 31-67.
176. Van Essen DC, Drury HA, Joshi S, Miller MI (1998) Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. *Proc Nat Acad Sci USA* 95: 788-795.

177. Vidyasagar TR, Pammer K (1999) Impaired visual search in dyslexia relates to the role of the magnocellular pathway in attention. *NeuroReport* 10: 1283-1287.
178. Vidyasagar TR (1999) A neuronal model of attentional spotlight : parietal guiding the temporal. *Brain Res Rev* 30: 66-76.
179. Villringer A, Dirnagl U (1995) Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7: 240-275.
180. Wandell BA (1999) Computational neuroimaging of human visual cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 143-73.
181. Weber JT, Huerta MF, Kaas JH, Harting JK (1983) The projections of the lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey: Studies of the interlaminar zones and 's' layers. *J Comp Neurol* 213: 135-145.
182. Weizäcker V von (1948) *Der Gestaltkreis - Theorie der Einheit von Wahrnehmen und Bewegen*. Suhrkamp, Frankfurt 1948 (Thieme, Stuttgart 1996) .
183. Werhahn KJ, Fong JKY, Meyer B, U, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD (1994) The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93: 138-146.
184. Wickelgren I (1997) Getting a grasp on working memory. *Science* 275: 1580-1582.
185. Wiesel TN, Hubel D (1966) Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. *J Neurophysiol* 29: 1115-1156.
186. Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R (1997) Premotor and parietal cortex: Corticocortical connectivity and combinatorial computations *Annu Rev Neurosci* 20: 25-42.
187. Wolfe JM (1994) Guided search 2.0 A revised model of visual search. *Psychonomic Bull Rev* 1: 202-228.
188. Wolfe JM (1998) Visual search.13-73. In: Pashler H (ed.) *Attention*. Psychology Press, London.
189. Yarbus AL (1967) *Eye movements and vision*. Plenum, New York.
190. Zeki S (1980a) The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature* 284: 412-418.

191. Zeki S (1980b) The response properties of cells in the middle temporal area (area MT) of owl monkey visual cortex Proc R Soc Lond Biol. 207: 239-248.
192. Zihl J, Cramon von D (1986) Zerebrale Sehstörungen. Kohlhammer Verlag, Stuttgart.

## 7. Anhang

### Abkürzungen

BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
CeS	Sulcus centralis
CGL	Corpus geniculatum laterale
FEF	frontales Augenfeld
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FusG	Gyrus fusiformis
IPS	Sulcus intraparietalis posterior
LIP	laterales intraparietales Areal,
MT	mediales temporales Areal
MST	mediales superiores temporales Areal
PET	Positronen Emission Tomographie
PIVC	Parieto-insulärer vestibulärer Cortex
PFC	präfrontaler Cortex
PO	parieto okzipitales Areal
Post CeS	Sulcus postcentralis
PPC	posterior parietaler Cortex
SEF	supplementäres Augenfeld
SPL	superiorer parietaler Lobulus
PreCeS	Sulcus präcentralis
STS	Sulcus centralis superior
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VIP	ventrales intraparietales Areal
V1- V(n)	Nomenklatur für frühe visuelle Areale

## Danksagung

Für Anregung, Unterstützung und Förderung möchte ich danken:

Prof. Dr. K.M. Einhäupl	Neurologische Klinik der Charite, Berlin
Prof. Dr. B-U. Meyer	Neurologische Klinik der Charite, Berlin
Prof. Dr. A. Villringer	Neurologische Klinik der Charite, Berlin
Dr. C.J. Ploner	Neurologische Klinik der Charite, Berlin
cand. med. T. Donner	Neurologische Klinik der Charite, Berlin
Dr. J. Culham	Department of Psychology, London, Kanada
Prof. Dr. L.W. Stark	Engineering & Ophthalmologie, Berkley, USA
Prof. R.B. Tootell	MGH-NMR Center, Boston, USA
Prof. E. Pöppel	Inst. f. Med. Psychologie, München

der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung  
sowie meiner Familie in Berlin und Starnberg.

## **Dr. med. Stephan A. Brandt** (November 2001)

(Arzt für Neurologie, Assistent der Neurologischen Klinik der Charité)

### **Persönliche Angaben**

Geburtsdatum	12. April 1966
Geburtsort	Wuppertal
Eltern	Prof. Dr. med. Thomas Brandt, Dipl.-Psych. Birgit Brandt, geb. Anke
Geschwister	Felix Brandt, Moritz Brandt
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch
Familienstatus	verheiratet mit Susan Brandt, geb. Richter
Kinder	Jakob Valentin Brandt, geb: 21.02.1998 Philine Anne Brandt, geb: 12.12.1999
Adresse (beruflich)	Neurologische Klinik der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin Telephon: 030 450 560 019 Telefax: 030 450 560 932 E-mail: stephan.brandt@charite.d

### **Schulausbildung/Studium**

1972 - 76	Grundschule, Freiburg im Breisgau
1976 - 85	Grashofgymnasium, Essen
Mai 1985	Abitur
1985 - 1993	Medizinstudium an der LMU in München
1989 - 1990	Dissertationsarbeit im Dept. of Physiological Optics, Berkeley, USA (Prof. L Stark) und Promotion am Institut für Med. Psychologie der LMU, München (Prof. Pöppel)
1992 - 1993	Praktisches Jahr: LMU in München und am National Institute for Neurology, Queen Square, London
April 1993	III. Medizinisches Staatsexamen
Juni 1994	Promotion
März 1995	Approbation als Arzt

### **Beruflicher Werdegang**

Juli - September 1985	Praktikum am MPI für Psychiatrie, Abteilung für Neuropsychologie (Prof. v. Cramon und Prof. Zihl)
August - September 1989	Praktikum am Dept. of Neuroophthalmologie, University of San Francisco, Medical School (Prof. W. Hoyt)
1989 - 1990	Promotionsstipendium am Dept. of Physiological Optics and Engineering Sciences, Berkeley, USA (Prof. Stark)
Juli - August 1993	Neurologische Klinik, Universität Zürich (Prof. T. Landis)
Sep. 1993 - Feb. 1995	Arzt im Praktikum, Neurologische Klinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin (Prof. K.M. Einhäupl)
März 1995 - Mai 1996	Assistenzarzt, Neurologische Klinik, Charité
Juni 1996 - Mai 1997	DFG-Ausbildungsstipendium am Massachusetts General Hospital, NMR-Center, Harvard Medical School, Boston (Prof. R. Tootell)

Juni 1997 - Mai 1998	Psychiatrische Klinik der Charité, Humboldt-Universität zu Berlin (Prof. R. Uebelhack)
Juni 1998 - jetzt	Neurologische Klinik, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin (Prof. K.M. Einhäupl)
Oktober 2000	Facharzt für Neurologie
April 2001	Abgabe der Habilitationsschrift „Systemphysiologische Untersuchungen zur Bedeutung des frontalen und parietalen Kortex für visuelle Leistungen beim Menschen“ an der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

## **Klinische und Wissenschaftliche Schwerpunkte**

*Funktionelle Neuroanatomie, Systemphysiologie und Pathologie des Sehsystems:* Visuelles Arbeitsgedächtnis, kortikale Kontrolle von Augenbewegungen, visuelle Aufmerksamkeit, kortikale Umorganisation nach ischämischen Läsionen, zentrale Sehstörungen

*Methoden:* funktionelle Kernspintomographie, transkranielle Magnetstimulation, neuroophthalmologische und neuropsychologische Untersuchungsmethoden

## **Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften:**

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Vision Research, Experimental Brain Research, NeuroReport

## **Originalarbeiten mit Erst- oder Letztautorschaft**

1. Brandt SA, Reiser M, and Pöppel E (1988) Color induction: Spatial gain of regional retinal disinhibition in different color channels. *Naturwissenschaften* 75: 574-575 (0,95)
2. Stoerig P, and Brandt SA (1993) The visual system and levels of perception: Properties of neuromental organization. *Theor Med* 14(2): 117-135. (1,25)
3. Brandt SA, Davis TL, Obrig H, Meyer B-U, Belliveau JW, Rosen BR, and Villringer A (1996) Functional magnetic resonance imaging shows localized brain activation during serial transcranial stimulation in man. *NeuroReport* 7: 734-736. (2,68)
4. Brandt SA and Stark LW (1997) Spontaneous eye movements during visual imagery reflect the content of the visual scene. *J Cogn Neurosci* 9: 27-38. (5,79)
5. Brandt SA, Ploner CJ and Meyer BU (1997) Repetitive transkranielle Magnetstimulation: Möglichkeiten, Grenzen und Sicherheitsaspekte. *Nervenarzt* 68: 778-784. (0,65)
6. Meyer BU, Roericht S, Niehaus L and Brandt SA (1997) Repetitive transkranielle magnetische Stimulation der Grosshirnrinde. *Z EEG-EMG* 28: 254-261. (0,3)
7. Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Leistner S and Villringer A (1998) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. *Exp Brain Res* 118: 197-205. (2,25)
8. Roericht-S, Meyer-BU, Niehaus-L and Brandt-SA (1999). Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology* (53):106-111. (5,23)



9. Donner T, Kettermann A, Diesch E, Ostendorf F, Villringer A, and Brandt SA (2000) involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual selection during conjunction search. *Eur J Neurosci* 12: 3407-3414. (3,90)
10. Poggel DA, Kasten E, Müller-Oehring EM, Sabel BA and Brandt SA. (2001) Spontaneous and training-induced recovery from bilateral lower quadrantanopia in a patient with a gunshot lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 236–239. (2,74)
11. Brandt SA, Brocke J, Röricht S, Ploner CJ, Villringer A and Meyer BU (2001) *In Vivo* examination of human visual system connectivity with transcranial electrical stimulation during functional magnetic resonance imaging prelim. *NeuroImage* 14: 366-375. (8,90)
12. Gothe J, Brandt SA, Sabel B, Roericht S, Kasten E Meyer BU. (2001) Changes of visual cortex excitability in blind subjects as demonstrated by transcranial magnetic stimulation. *Brain* (in press) (7,4)
13. Donner T, Kettermann A, Diesch E, Villringer A, Brandt SA (2001) Visual Search for Features and Conjunctions: Equal Difficulty Does not Imply Identical Cortical Networks *NeuroImage* (in press) (8,9)

*Kumulativer Impact der Erst und Letztautorschaften:*

50,94

#### **Originalarbeiten mit Ko-Autorschaften**

1. Sun F, Brandt SA, Nguyen A, Wong M, and Stark LW (1989) Frequency analysis of accommodation: Single sinusoids. *Amer J Opt & Physiol Optics* 9: 392-397.
2. Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, Kanwisher NG, Dale AM and Tootell RBH (1998) Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. *J Neurophysiol* 80: 2657-2670. (3,94)
3. Ploner CJ, Gaymard B, Ehrle N, Rivaud-Pechoux S, Baulac M, Brandt SA, Clémenceau, Samson S and Pierrot-Deseilligny (1999) Spatial memory deficits in patients with lesions affecting the medial temporal neocortex. *Ann Neurol* 45: 312-319. (8,32)
4. Wenzel R, Wobst P, Heekeren HH, Kwong KK, Brandt SA, Kohl M, Obrig H, Dirnagl U and Villringer A (2000) Saccadic suppression induces focal hypooxygenation in the occipital cortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000 Jul;20(7):1103-10. (5,71)
5. Ploner CJ, Ostendorf F, Brandt SA, Gaymard B, Rivaud-Perchoux S, Ploner M, Villringer A and Pierrot-Deseilligny C (2001). Behavioral relevance modulates access to spatial working memory in humans. *Eur J Neurosci* 13: 357-363. (3,90)
6. Krause T, Kurth R, Villringer K, Schwiemann J, Ruben J, Deuchert M, Brandt S.A., Wolf K-J, Curio G and Villringer A. (2001) Representational overlap of adjacent fingers in multiple areas of human primary somatosensory cortex depends on electrical stimulus intensity: An fMRI study. *Brain Res* (in press). (2,30)

*Kumulativer Impact der Ko-Autorschaften:*

24,17

*Gesamt-Impact:*

75,11

## Buchbeiträge / Übersichtsarbeiten

1. Brandt SA, Davis T, Obrig H, Meyer B-U, Belliveau JW, Rosen BR, Villringer A (1995) Assessment of localized brain activation elicited by transcranial electrical stimulation using functional magnetic resonance imaging. In: Brandt Th, Bötzel K, Danek A (eds) Current Approaches to Brain Structure and Function: Hirnfunktion und Bildgebung. Thieme-Verlag, Stuttgart.
2. Brandt SA (1998) Abnormalities: The diseased brain. S. 88 -108. In: Kettenmann und Rudolph (Hrsg.) Brains of Berlin, Brains for Berlin: Text zur Ausstellung anlässlich des Europäischen Forums der Neurowissenschaften. Bartos Druck, Berlin.
3. Brandt SA, Takahashi T, Reppas JB, Wenzel R, Villringer A, Dale AM, Tootell RBH (1999) Sensory and motor components of smooth pursuit eye movements in extrastriate cortex. p 212-221. In: Becker W, Deubel H, Mergner T (eds.) Current Oculomotor Research: Physiological and Psychological Aspects, Plenum Press, New York.

## Dissertation Juni 1994

“Visuelle Wahrnehmung und Vorstellung: Augenbewegungen als Meßparameter für visuelle und kognitive Funktionen“, Ludwig-Maximilians-Universität München

## Eingeladene Vorträge

1. Department of Physiological Optics and Engineering Sciences, Berkeley, USA, September 1991: *The scanpath theory and implications for visual imagery*.
2. European Neuroscience Association, München, September 1992: *Spontaneous eye movements during visual imagery reflect the content of the visual scene*.
3. Department of Physiological Optics and Engineering Sciences, Berkeley, USA, September 1993: *Frequency analysis of accommodation: Single sinusoids*
4. Sektion Visuelle Sensorik der Ophthalmologie der Universität Tübingen (Prof. Fahle), Juni 1995: *Transkranielle Magnetstimulation über visuellen und visuomotorischen Arealen beim Menschen*.
5. European Neurological Society, München, Juni 1995: *Repetitive transcranial magnetic stimulation over the prefrontal lobe impairs latencies and accuracies of memory guided saccades*.
6. Massachusetts General Hospital, NMR Center, Februar 1997: *Eye movement related activation in extrastriate cortex revealed by fMRI*.
7. Department of Psychology, Boston University (Prof. Vaina), Februar 1997: *Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and parietal cortex on memory-guided saccades*.
8. Grand Rounds, Case Western Reserve University, Cleveland, Mai 1997: *The relationship between eye movements and motion perception as revealed by fMRI*.
9. Collège de France, CNRS, Laboratoire de physiologie de la perception et de l'action (Prof. Berthoz), Paris, September 1997: *Eye movement and motion related activation in human extrastriate cortex revealed by fMRI*.
10. Ninth European Conference on Eye Movements, Ulm, September 1997: *The relationship between eye movements and motion perception in the human "dorsal stream" as revealed by fMRI*.

11. Society for Neuroscience, New Orleans, USA, Oktober 1997: *Sensory, Motor and Attentional Components of Eye Movement induced Cortex Activation Revealed by fMRI* Functional imaging of visuomotor function in the dorsal stream: Technical workshop in Berlin am 26 Juni 1998: *The relationship between eye movements and motion perception in the human "dorsal sStream" as revealed by fMRI.*
13. Graduiertenkolleg: Klinische und kognitive Neurowissenschaften; Berlin September 1998: Grundlagen der *Funktionelle Kernspintomographie und Untersuchungen zum visuellen System.*
14. Neurobiologisches Kolloquium der Neurologische Klinik der TU-München, Januar 1999: *Visuelle, okulomotorische und attentionale Funktionen des parieto-okzipitalen Cortex beim Menschen.*
15. Interaktiver Workshop zu Alzheimer-Demenz, Berlin, Dezember 1999: *Neuropsychologie des Gedächtnis*
16. Max-Plank-Institut für Hirnforschung in Frankfurt (Prof. Singer), Juni 1999: *Cerebral connectivity revealed by transcranial stimulation during fMRI* ?44. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie, Rostock, Oktober 1999: *Nachweis cerebraler Konnektivität durch simultane transkranielle elektrische Stimulation und fMRT ?*
18. Funktionelle und Praktische Neuroanatomie für Neurologen und Psychiater, Institut für Anatomie der Charité, Berlin, Februar 1999: *Sensomotorische Integration am Beispiel des visuellen Systems.* Interaktiver Workshop zu Alzheimer-Demenz, Berlin , Oktober 2000: *Neuropsychologie des Gedächtnis*
20. Institut für Physiologische Psychologie, Abteilung Exp. und klin. Neuropsychologie (Prof. Dr. Stoerig), Düsseldorf, Dezember 2000: *Kortexstimulation und funktionelle Bildgebung: Funktionelle Konnektivität am Beispiel des visuellen Systems.*
21. Funktionelle und Praktische Neuroanatomie für Neurologen und Psychiater, Institut für Anatomie der Charite, Berlin, Februar 2000: *Sensomotorische Integration am Beispiel des visuellen Systems.*
22. 1. Symposium des Neurowissenschaftlichen Forschungszentrums, Charité, Berlin, Februar 2001: *Funktionelle Stimulation und funktionelle Bildgebung: Erfassung cerebraler Konnektivität beim Menschen*
23. Funktionelle und Praktische Neuroanatomie für Neurologen und Psychiater, Institut für Anatomie der Charite, Berlin, Februar 2001: *Funktionelle Neuroanatomie des visuellen Systems.*
24. Graduiertenkolleg: Klinische und kognitive Neurowissenschaften; Berlin April 2001: *Funktionelle Neuroanatomie des visuellen Systems*
25. European Neurological Society, Paris, April 2001. *Long-term changes of visual cortex excitability in subjects being blind due to pre-chiasmatic lesions*

### **Drittmittel/DFG und andere öffentliche Geldgeber**

1993 - 1994	<b>BMFT</b> Verbundprojekt: Motorik und Psyche: Rolle von neuroaktiven Substanzen. Brandt & Villringer, <i>Visuelles Arbeitsgedächtnis: Augenbewegungen und funktionelle Bildgebung</i>
1/1996 - 1999	<b>BMBF</b> Verbundprojekt Magdeburg-Berlin: Meyer, Einhäupl, Brandt: „Umorganisation und Reorganisation des motorischen Systems nach Hirn-, Rückenmarks- und Nervenläsionen: <i>Darstellung funktioneller Kompensationsmechanismen mit der Magnetstimulation</i>
6/1996 - 5/1997	<b>DFG</b> Ausbildungsstipendium: Visuomotorische Transformation im parietalen und frontalen Kortex beim Menschen. Aufenthalt am MGH NMR-Center, Harvard, Boston, USA
10/1997 - 9/2000	<b>DFG</b> Graduiertenkolleg: Klinische und kognitive Neurowissenschaften. Brandt & Ploner: <i>Augenbewegungen als Messparameter für neuropsychologische Störungen bei Läsionen des frontalen Kortex</i>
02/1999 - 2002	<b>DFG</b> Klinische Forschergruppe: Neue Methoden zur nichtinvasiven Funktionsdiagnostik des ZNS. Brandt: <i>Charakterisierung visueller Restfunktionen bei Patienten mit ischämischen, postgenikulären Läsionen in der funktionellen Kern-spintomographie.</i>
10/2000 - 9/2003	<b>DFG</b> Graduiertenkolleg: Klinische und kognitive Neurowissenschaften. Brandt & Ploner: <i>Perzeptuelle und motorische Raumrepräsentationen im Präfrontalen Kortex.</i>

### **Organisation von Symposien und Kongressen**

27.06 –1.07.1998	Forum of European Neuroscience, Berlin, EBBS Mitglied des Organisations- und Programmkomitees
27.06.1998	<i>Functional imaging of visuomotor function in the human dorsal stream.</i> Internationales Symposium im Rahmen des Forum of European Neuroscience.

### **Lehrtätigkeit**

Kurs der allgemeinen klinischen Untersuchung in der Neurologie WS 93/94, SS94, WS94/95	48 h
Praktikum Neurologie SS95, WS95/96, SS97, SS98, WS98/99, SS99, WS99/00, SS00, WS00/01	216 h
Praktikum Psychiatrie WS97/98	24 h

Neuropsychologie für Psychologen/innen WS 97/98, SS 98, WS 98/99	12 h
---	------

---

<b>Gesamt</b>	<b>300 h</b>
---------------	--------------

außerdem:

Blockverantwortlicher für den Bereich Sinnessysteme  
Reformstudiengang Medizin an der Humboldt-Universität SS 2001

Fortbildungen (Hemianopsie, Hemineglekt, Arbeitsgedächtnis, Kernspintomographie, cerebrale Konnektivität, neuropsychologische Diagnostik, Hirntoddiagnostik)	10 h
--	------

Unterricht in Neurologie/Psychiatrie für das Fach Physiotherapie an der Medizinalfachschule, Charité SS99, WS99/00	80 h
--	------